PERITO CRIMINAL FEDERAL

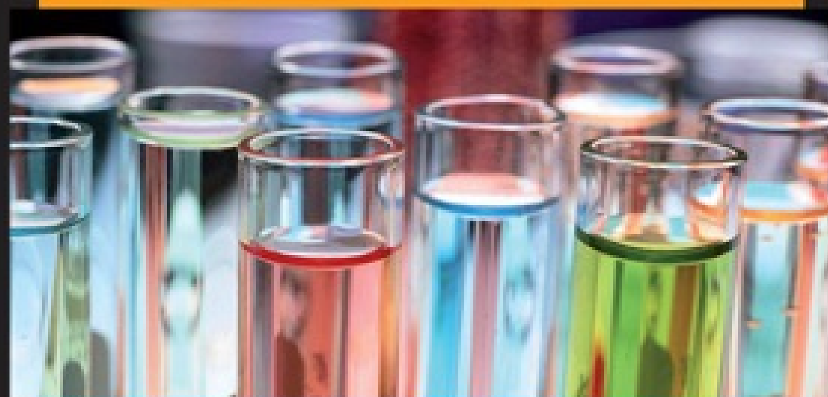
Coordenação

Flávio Rodrigues Calil Daher

Marcelo Fernando Borsio

Farmacologia

Marcos de Almeida Camargo



Editora Saraiva

ISBN 978-85-02-16949-4

Camargo, Marcos de Almeida
Coleção perito criminal federal : farmacologia / Marcos de Almeida Camargo. – São Paulo : Saraiva, 2012.
Bibliografia.
1. Brasil. Departamento de Polícia Federal - Concursos 2. Concursos públicos - Brasil 3. Farmacologia - Concursos 4. Peritos criminais - Concursos I. Título.

12-03377 CDU-351.749:343.98:615(81)

Índices para catálogo sistemático:
1. Brasil : Temas em farmacologia : Perito criminal : Concursos : Polícia Federal : Direito administrativo 351.749:343.98:615(81)

Diretor editorial Luiz Roberto Curia

Gerente de produção editorial Lígia Alves

Editor Roberto Navarro

Assistente editorial Thiago Fraga

Produtora editorial Clarissa Boraschi Maria

Preparação de originais Maria Izabel Barreiros Bitencourt Bressan, Bernardete Rodrigues de Souza Maurício e Camilla Bazzoni de Medeiros

Arte e diagramação Cristina Aparecida Agudo de Freitas e Muiraquitã Editoração Gráfica

Revisão de provas Rita de Cássia Queiroz Gorgati, Rita de Cássia S. Pereira e Willians Calazans

Serviços editoriais Elaine Cristina da Silva e Kelli Priscila Pinto

Capa Guilherme P. Pinto

Produção digital Estúdio Editores.com & CPC Informática

Data de fechamento da edição: 2-4-2012

Dúvidas?
Acesse www.saraivajur.com.br

132.869.001.001



Rua Henrique Schaumann, 270, Cerqueira César — São Paulo — SP

CEP 05413-909

PABX: (11) 3613 3000

SACJUR: 0800 055 7688

De 2ª a 6ª, das 8:30 às 19:30

saraivajur@editorasaraiva.com.br

Acesse: www.saraivajur.com.br

Filiais

AMAZONAS/RONDÔNIA/RORAIMA/ACRE
Rua Costa Azevedo, 56 – Centro
Fone: (92) 3633-4227 – Fax: (92) 3633-4782 – Manaus

BAHIA/SERGIPE
Rua Agripino Dórea, 23 – Brotas
Fone: (71) 3381-5854 / 3381-5895
Fax: (71) 3381-0959 – Salvador

BAURU (SÃO PAULO)
Rua Monsenhor Claro, 2-55/2-57 – Centro
Fone: (14) 3234-5643 – Fax: (14) 3234-7401 – Bauru

CEARÁ/PIAUÍ/MARANHÃO
Av. Filomeno Gomes, 670 – Jacarecanga
Fone: (85) 3238-2323 / 3238-1384
Fax: (85) 3238-1331 – Fortaleza

DISTRITO FEDERAL
SIA/SUL Trecho 2 Lote 850 – Setor de Indústria e Abastecimento
Fone: (61) 3344-2920 / 3344-2951
Fax: (61) 3344-1709 – Brasília

GOIÁS/TOCANTINS
Av. Independência, 5330 – Setor Aeroporto
Fone: (62) 3225-2882 / 3212-2806

Fax: (62) 3224-3016 – Goiânia

MATO GROSSO DO SUL/MATO GROSSO
Rua 14 de Julho, 3148 – Centro
Fone: (67) 3382-3682 – Fax: (67) 3382-0112 – Campo Grande

MINAS GERAIS
Rua Além Paraíba, 449 – Lagoinha
Fone: (31) 3429-8300 – Fax: (31) 3429-8310 – Belo Horizonte

PARÁ/AMAPÁ
Travessa Apinagés, 186 – Batista Campos
Fone: (91) 3222-9034 / 3224-9038
Fax: (91) 3241-0499 – Belém

PARANÁ/SANTA CATARINA
Rua Conselheiro Laurindo, 2895 – Prado Velho
Fone/Fax: (41) 3332-4894 – Curitiba

PERNAMBUCO/PARAÍBA/R. G. DO NORTE/ALAGOAS
Rua Corredor do Bispo, 185 – Boa Vista
Fone: (81) 3421-4246 – Fax: (81) 3421-4510 – Recife

RIBEIRÃO PRETO (SÃO PAULO)
Av. Francisco Junqueira, 1255 – Centro
Fone: (16) 3610-5843 – Fax: (16) 3610-8284 – Ribeirão Preto

RIO DE JANEIRO/ESPÍRITO SANTO
Rua Visconde de Santa Isabel, 113 a 119 – Vila Isabel
Fone: (21) 2577-9494 – Fax: (21) 2577-8867 / 2577-9565
Rio de Janeiro

RIO GRANDE DO SUL
Av. A. J. Renner, 231 – Farrapos
Fone/Fax: (51) 3371-4001 / 3371-1467 / 3371-1567
Porto Alegre

SÃO PAULO
Av. Antártica, 92 – Barra Funda
Fone: PABX (11) 3616-3666 – São Paulo

Jessica, e a minha pequena **Nicole**,

fontes de inspiração e apoio a todas as minhas ações.

SUMÁRIO

Apresentação

Durante muito tempo, a literatura de preparação para os concursos públicos esteve voltada para áreas recorrentes (direito, administração de empresas etc.). O mundo dos concursos carecia de obras que trouxessem, de forma clara, objetiva e com especificação, conteúdos para os certames de carreiras não jurídicas, melhor dizendo, para a seara científica.

Com esse propósito, a coordenação desta Coleção e a Editora Saraiva lançam volumes preparatórios para concursos de outras carreiras, especialmente voltados para as áreas científicas, entre elas: contabilidade, economia, administração, engenharias elétrica, eletrônica, de redes, de telecomunicações, civil, química, química industrial, diversas áreas de informática, como ciências da computação e análise de sistemas, além de biologia, biomedicina, medicina, odontologia e farmácia.

A Coleção terá volumes voltados para o concurso de Perito Criminal da Polícia Federal e demais concursos de destaque no cenário nacional (MPU, Petrobras, Furnas, Prefeituras e Estados, TCU etc.).

Esses cargos têm sido de grande procura entre os que se preparam para concursos e são formados nas diversas áreas mencionadas. O leitor terá acesso a todos os aspectos teóricos e práticos, com enfoque no conteúdo visto nas faculdades, mas com abordagem direcionada, com a inserção de exercícios já cobrados ou criados pelos autores.

A pretensão da Coleção é trazer para os alunos dessas carreiras, da graduação à pós-graduação, todas as nuanças desses certames e seus caminhos em busca da aprovação.

Oferecemos esta grande novidade ao mundo científico.

Coordenadores da coleção Perito Criminal Federal

PARTE I
Farmacologia Geral

CAPÍTULO 1 Natureza da Farmacologia

1. Conceitos:

a. Composto químico: substância resultante da combinação de átomos ou moléculas de dois ou mais elementos químicos em proporções fixas.

b. Organismo vivo: estrutura constituída por conjunto de órgãos.

c. Droga: composto químico que promove ações clínicas a partir da interação com o organismo vivo.

d. Medicamento: classificação dada à droga que provoca efeito benéfico como resultado da interação com o organismo vivo.

e. Tóxico: classificação dada à droga que provoca efeito nocivo como resultado da interação com o organismo vivo.

f. Fármaco:

I. Sentido amplo: substância de uso terapêutico, veneno, feitiço e influência sobrenatural ou mística.

II. Sentido restrito: substância de estrutura química conhecida e definida, constituída de propriedades terapêuticas.

g. Medicamento: produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.

h. Remédio: qualquer metodologia empregada para o tratamento do doente. Coloquialmente é utilizado como sinônimo de medicamento.

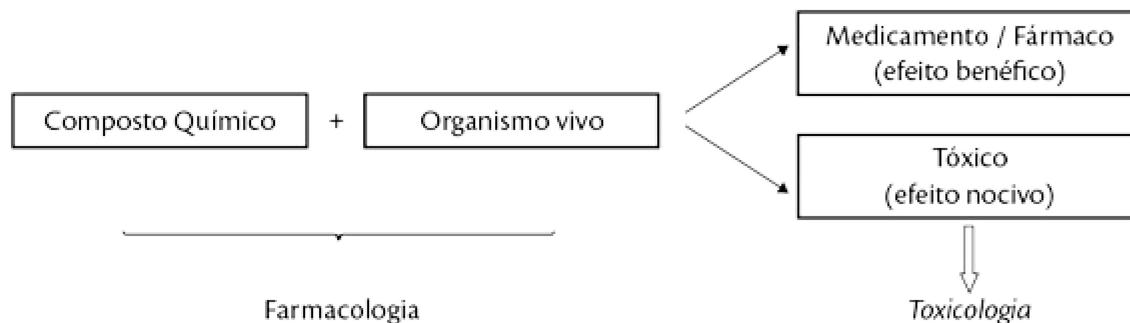
EXEMPLO	
Composto químico	Água (H_2O)
Organismo vivo	Corpo humano
Droga	Água (H_20)
Medicamento	Paracetamol
Tóxico	Cocaína
Fármaco	Paracetamol
Remédio	Massagem

2. Definição: Farmacologia. Ciência que estuda a interação de *compostos químicos* com *organismos vivos*.

IMPORTANTE 

A farmacologia é uma ciência multidisciplinar cujo desenvolvimento se deu, sobretudo, mediante os avanços obtidos com a fisiologia e química, valendo-se também da bioquímica, biologia molecular, patologia, psicologia, estatística e matemática, entre outras.

RESUMINDO 



CAPÍTULO 2 SUBDIVISÕES DA FARMACOLOGIA

1. Origem: evolução das técnicas e métodos farmacológicos.
2. Classificações:
   a. Farmacologia geral: envolve os conceitos básicos relacionados a qualquer grupo de droga.
   b. Farmacologia aplicada: divisão dos fármacos por grupos de ação similares.
   c. Farmacognosia: relacionada ao estudo das drogas medicamentosas de origem natural.
   d. Farmacocinética: ciência que se ocupa do estudo da movimentação da droga pelo corpo humano.
   e. Farmacodinâmica: ciência que se ocupa da ação de uma droga sobre o corpo humano.
   f. Farmacotécnica: envolve a preparação das formas farmacêuticas.
   g. Farmacoterapia: ciência e arte de tratar o doente, aliviando o sofrimento e, se possível, curá-lo.
   h. Farmacologia experimental: ligada ao estudo de substâncias químicas com potenciais atividades farmacológicas.
   i. Farmacologia clínica: vinculada ao aprimoramento da função social de profissionais da área da saúde para orientação do uso racional de medicamentos, objetivando garantir a melhor eficácia terapêutica.
   j. Toxicologia: área da farmacologia que se ocupa exclusivamente do estudo de agentes tóxicos.

RESUMINDO 	
Farmacologia	

geral	Estudo de qualquer fármaco.
Farmacologia aplicada	Estudo de t-hipertensivos.
Farmacognosia	Estudo dos produtos naturais. Ex.: alcaloides.
Farmacocinética	O que o corpo faz com a droga.
Farmacodinâmica	O que a droga faz com o corpo.
Farmacotécnica	Preparo de formulações magistrais e oficinais. Ex.: cápsulas, cremes etc.
Farmacoterapia	Tratamento da enxaqueca.
Farmacologia experimental	Estudo de potenciais novos medicamentos. Ex.: Tetrahidrocanabinol.
Farmacologia clínica	Assistência Farmacêutica. Bioética.
Toxicologia	Estudo das ações nocivas de drogas. Ex.: Toxicologia social (drogas de abuso).

ATENÇÃO	
Farmacognosia	Estuda apenas as drogas de origem **vegetal** ou **animal**.
Farmacoterapia	No passado importava-se apenas com estudo da farmacodinâmica. Atualmente, também se importa com a farmacocinética.

CAPÍTULO 3 VARIAÇÃO BIOLÓGICA

1. Definição geral: imprevisibilidade dos efeitos farmacológicos.

2. Efeitos: alterações na resposta farmacológica, terapêutica ou tóxica de uma droga, influenciando eventual análise estatística.
3. Causas: idade, fatores genéticos, fatores étnicos, fatores ecológicos, estados fisiológicos, estados patológicos, interações entre drogas e idiossincrasia.
4. Métodos de análise: medidas quantitativas das alterações provocadas pelas drogas.
   a. Frequência do pulso.
   b. Frequência respiratória.
   c. Proporção de efeito em animais.
   d. Concentração sanguínea de substâncias.
   e. Nível de excreção.
5. Necessidade:
   a. Tratamento estatístico de dados obtidos.
   b. Aperfeiçoamento de técnicas experimentais.

CAPÍTULO 4 FORMAS FARMACÊUTICAS

1. Definição: apresentação final do medicamento, mediante a qual será veiculado ao organismo vivo. Forma de administração da droga.
2. Objetivo: tornar o emprego de um medicamento o mais agradável e eficiente possível.
3. Escolha da forma farmacêutica adequada: relacionada às características do paciente e da doença, bem como à natureza da droga, mecanismo e local de ação e dosagem pretendida.
4. Constituição: substância ativa (base e adjuvante), veículo (excipiente e

estabilizante) e corretivo (edulcorantes e corantes).

ATENÇÃO ⚠	
Não confundir forma farmacêutica com via de administração.	
Forma farmacêutica	**COMO** a droga será administrada.
Via de administração	**POR ONDE** a droga será administrada.

CLASSIFICAÇÃO DAS FORMAS FARMACÊUTICAS	
MAGISTRAL	Autoria do clínico e execução do farmacêutico.
OFICINAL	Descrita na farmacopeia e executada pelo farmacêutico.
ESPECIALIDADE	Formas farmacêuticas preparadas, embaladas e comercializadas sob um nome fantasia.

ALGUNS EXEMPLOS		
SÓLIDAS	**Pós**	Mistura de fármacos finamente divididos e secos.
	Grânulos	Pós umedecidos a fim de se obter a granulometria desejada.
	Cápsulas	Invólucro à base de gelatina que contém fármacos sólidos.
	Comprimidos	Oriundos da compressão de drogas sólidas mais o(s) excipiente(s).
	Drágea	Obtida pelo revestimento do comprimido.
	Pastilha	Destinada ao lento derretimento na boca.
		Destinados a introdução retal,

	Supositórios	mediante amolecimento ou dissolução do fármaco.
	Óvulos	Destinados a introdução vaginal.
SEMISSÓLIDAS	**Pomadas**	Forma pastosa destinada a uso externo.
	Cremes	Emulsão viscosa.
	Emplastros	Formas de pasta destinada ao uso transdérmico.
LÍQUIDAS	**Soluções**	Formas obtidas por dissolução dos fármacos em água.
	Loções	Soluções para impregnação na pele.
	Suspensão	Forma com partículas dispersas uniformemente em suspensão.
	Extrato fluido	Solução hidroalcoólica de drogas vegetais.
	Injetável	Preparação estéril destinada ao uso parenteral.

VANTAGENS DAS FORMAS FARMACÊUTICAS

Possibilidade de administração de doses exatas. Ex.: comprimidos.

Proteção contra fatores desestabilizantes. Ex.: drágeas (revestimento protetor contra ação gástrica).

Melhora das características organolépticas. Ex.: xarope (melhora do sabor).

Melhora da estabilidade da substância. Ex.: suspensões (instável no veículo habitual).

Aumento do tempo de ação. Ex.: revestimento especial (“retard”).

Viabilização da colocação/deposição da droga. Ex.: supositórios, injeções etc.

Possibilitar vias alternativas de administração. Ex.: xarope (crianças), injetável (em caso de êmese) etc.

IMPORTANTE 

A relação entre forma farmacêutica e atividade terapêutica é estudada pela *BIOFARMÁCIA*.

CAPÍTULO 5 Sistemas terapêuticos

1. Tratamento específico: ideal. Dirigido à causa da doença. Exige diagnóstico específico. Ex.: tratamento da SIDA (AIDS).
2. Tratamento de suporte: dirigido aos sintomas da doença. Ex.: tratamento da embriaguez.
3. Terapêutica empírica: baseada em crenças ou superstições. Pode ser fonte de descoberta de novas drogas. Ex.: início da utilização de reserpina como hipotensor e da quina contra a malária.
4. Psicoterapia: complemento ao tratamento com medicamentos. Ex.: síndrome da hiperatividade, doenças psiquiátricas etc.
5. Teste terapêutico: forma inversa de tratar uma doença. Consiste na aplicação da terapêutica para se chegar ao diagnóstico. Ex.: aplicação de nalorfina (antagonista opiáceo) para identificação de intoxicação com morfina (agonista opiáceo) por meio do desencadeamento de abstinência.
6. Medicina alternativa: baseada em intervenções clínicas praticadas em razão da popularidade que possuem. Ex.: terapias que envolvem energia e espírito.
7. Placeboterapia: ação não decorrente da atividade farmacológica da droga. Leva em conta a "confiança" no medicamento.

IMPORTANTE 

O placebo nem sempre é constituído de substância inerte (placebo puro). Mesmo drogas potentes podem induzir certo efeito placebo em pacientes.

O efeito placebo pode ser influenciado por: interesse do médico pelo paciente, tipo de tratamento e/ou caso clínico.

O placebo controla os ensaios clínicos, diminui a tendenciosidade humana, pode ser utilizado como instrumento psicológico no controle de sintomas emocionais e pode atuar como medida provisória até o estabelecimento de um diagnóstico preciso.

NACEBO: é placebo que provoca efeitos adversos.

CAPÍTULO 6 CLASSIFICAÇÃO DAS DROGAS

1. Quanto à origem: critério relacionado a como e/ou de onde são obtidas.

a. Naturais – drogas cuja fonte de obtenção é a própria natureza (animal, vegetal ou mineral).

b. Semissintéticas – drogas não encontradas na natureza, mas produzidas a partir de um precursor (matéria-prima) natural.

c. Sintéticas – drogas não encontradas na natureza e obtidas a partir de matérias-primas semissintéticas ou sintéticas.

EXEMPLOS		
Naturais	**Tetrahidrocanabinol**	Localizado em diversas partes do vegetal *Cannabis sativa*.
	Cocaína	Localizada apenas nas folhas do vegetal *Erythroylum coca*.
	Morfina, Codeína, Papaverina	Obtida do látex extraído das cápsulas imaturas de *Papaver somniferum* (papoula).
		Obtido a partir dos precursores

Semissintéticas	**LSD**	naturais: ácido lisérgico/ergometrina, oriundos do fungo *Claviceps purpureae*.
	MDMA (Ecstasy)	Obtido a partir do precursor natural safrol, oriundo de vegetais como Canela Sassafrás e Pimenta longa.
	Heroína	Obtido a partir do precursor natural morfina, oriunda da *P. somniferum*.
Sintéticas	**Metadona**	Opioide sintético.
	Diazepam	Depressor do SNC da classe dos Benzodiazepínicos.
	Fenobarbital	Depressor do SNC oriundo da classe dos Barbitúricos.

ATENÇÃO 

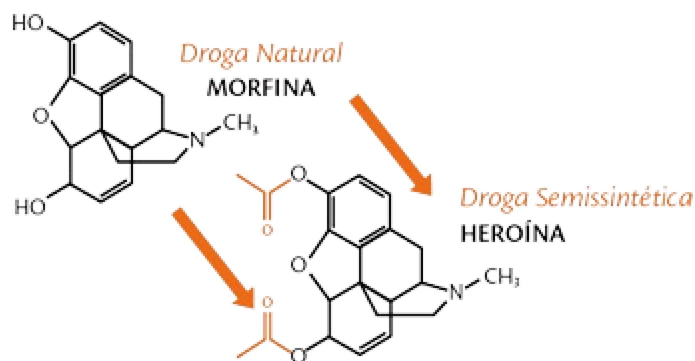
A cocaína é um alcaloide tropânico natural. O processo de refino a que se submete envolve reações ácido-base que tratarão da sua extração, isolamento e purificação.

Várias drogas naturais podem ser sintetizadas em laboratório. Desta forma, caso o custo se justifique, a técnica seja viável e/ou a fonte natural seja rara ou protegida, poderá haver síntese ou semissíntese destas substâncias. No entanto, esta ação não altera a noção geral da classificação do composto como um produto natural.

A heroína é um opiáceo semissintético, portanto não é encontrada naturalmente no ópio – sumo leitoso obtido das cápsulas imaturas do vegetal *P. somniferum*.

SÍNTESE

Exemplo de síntese da heroína a partir da morfina, em que fica clara a modificação na estrutura da molécula



2. Quanto à utilidade terapêutica específica: critério relacionado ao efeito produzido. Ex.: anticonvulsivantes, hipnóticos, simpatomiméticos etc.
3. Quanto ao local de ação: critério relacionado à região de atuação (que influencia no tipo de efeito provocado e na classificação da droga):
   a. **Psicotrópicas** – drogas que atuam sobre o sistema nervoso central:
   I. Estimulantes – drogas que aumentam a atividade de células especializadas do SNC.
   II. Depressoras – drogas que diminuem a atividade de células especializadas no SNC.
   III. Perturbadoras – drogas que alteram a atividade de células especializadas do SNC, promovendo modificações sensoriais por vezes descritas como "erro mental".

EXEMPLOS		
Estimulantes	**Convulsivantes**	Estricnina, picrotoxina.
	Analépticos	Doxapram.
	Psicoestimulantes	Cocaína, anfetaminas, pemolina, metilfenidato e cafeína.
	Opiáceos	Morfina, codeína, papaverina, heroína, metadona, naloxona,

		hidrocodona etc.
Depressoras	**Barbitúricos**	Barbital, fenobarbital, butabarbital, amobarbital, tiopental etc.
	Benzodiazepínicos	Diazepam, bromazepam, lorazepam, flunitrazepam etc.
	Alcoóis	Etanol, metanol etc.
Perturbadoras	**Canabinoides**	THC, canabinol, canabidiol etc.
	Derivados anfetamínicos (Ecstasy)	MDMA, MMDA, MDA, MDEA, DOB etc.
	Alucinógenos	LSD, Psilocibina, DMT, Mescalina, Hiosciamina, Escopolamina etc.

4. Legal: critério relacionado às normas vigentes por força de legislação. Não se prende necessariamente a definições técnico-científicas rigorosas.

NORMAS LEGAIS		
Lei n. 5.991, de 17 de dezembro de 1973	**Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos e dá outras providências.**	Art. 4º I – Droga – substância ou matéria-prima que tenha finalidade medicamentosa ou sanitária.
	Institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas – Sisnad; prescreve medidas	Art. 1º (...) Parágrafo único. Para fins desta Lei, consideram-se como drogas as substâncias ou produtos capazes de causar dependência, assim especificados em lei ou relacionados em listas atualizadas periodicamente

Lei n. 11.343, de 23 de agosto de 2006	**para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas; define crimes e dá outras providências.**	pelo Poder Executivo da União.
		Art. 66 Para fins do disposto no parágrafo único do art. 1º desta Lei, até que seja atualizada a terminologia da lista mencionada no preceito, denominam-se drogas substâncias entorpecentes, psicotrópicas e outras sob controle especial, da Portaria SVS/MS n. 344, de 12 de maio de 1998.

a. ANVISA: Agência reguladora do Ministério da Saúde a quem cabe a *edição periódica* de Resoluções (Diretoria Colegiada) acerca da regulamentação do controle de determinadas drogas, relacionadas em listas e em acordo com a Portaria SVS/MS n. 344/98.

LISTAS (periodicamente atualizadas pela Diretoria Colegiada da ANVISA) *		
A-1	Substâncias entorpecentes sujeitas a notificação de receita "A".	Hidrocodona, metadona, morfina etc.
A-2	Substâncias entorpecentes de uso permitido somente em concentrações especiais, sujeitas a notificação de receita "A".	Codeína, nalorfina etc.
A-3	Substâncias psicotrópicas sujeitas a notificação de receita "A".	Anfetamina, metanfetamina, metilfenidato etc.
B-1	Substâncias psicotrópicas sujeitas a notificação de receita "B".	Barbital, fenobarbital, diazepam, flunitrazepam, GHB

		etc.
B-2	Substâncias psicotrópicas anorexígenas, sujeitas a notificação de receita “B2”.	Anfepramona, femproporex, mazindol, sibutramina etc.
C-1	Outras substâncias sujeitas a controle especial ou sujeitas a receita de controle especial em duas vias.	Buspirona, citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, naloxona etc.
C-2	Substâncias retinoicas, sujeitas a notificação de receita especial.	Isotretinoína, tretinoína etc.
C-3	Substâncias imunossupressoras, sujeitas a notificação de receita especial.	Talidomida
C-4	Substâncias antirretrovirais, sujeitas a receituário do programa da DST/AIDS ou sujeitas a receita de controle especial em duas vias.	Abacavir, ritonavir, zidovudina (AZT) etc.
C-5	Substâncias anabolizantes, sujeitas a receita de controle especial em duas vias.	Boldenona, estanozolol, nadrolona, testosterona etc.
D-1	Substâncias precursoras de entorpecentes e/ou psicotrópicos, sujeitas a receita médica sem retenção.	Ácido lisérgico, ergotamina, óleo de sassafrás etc.
D-2	Insumos químicos utilizados para fabricação e síntese de entorpecentes e/ou psicotrópicos, sujeitos a controle do Ministério da Justiça.	Acetona, éter etílico, permanganato de potássio, tolueno etc.
E	Plantas proscritas que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas.	*Cannabis sativa, Erythroxylum coca, Papaver somniferum* etc.
F-	Substâncias entorpecentes de uso proscrito no	Acetorfina, cocaína,

1	Brasil.	heroína etc.
F-2	Substâncias psicotrópicas de uso proscrito no Brasil.	LSD, DMT, MDMA, Psiclocibina, Mefedrona, THC etc.

*Definição mais recente dada pela Resolução – RDC n. 36, de 3 de agosto de 2011.

CAPÍTULO 7 TRANSTORNOS MENTAIS RELACIONADOS AO USO DE SUBSTÂNCIAS

1. Definição: síndromes comportamentais de abuso e drogadição. Definidas por meio de critérios arbitrários, publicados periodicamente pela Americam Psychiatric Association (APA), independentemente da classe farmacológica da droga.

IMPORTANTE 

A *APA* é a principal organização profissional de psiquiatras e estudantes de psiquiatria dos EUA e a mais influente do mundo.

DSM-IV é o manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, que lista diferentes categorias de transtornos mentais para diagnosticá-los. Publicado pela *APA*, é datado de 1994 com última revisão em 2000.

DSM-V atualmente em discussão, planejamento e preparação. É esperada sua publicação para 2013.

2. Classificação das substâncias capazes de produzir transtornos mentais:

   b. Drogas de abuso (usualmente são as drogas com efeitos cerebrais profundos que proporcionam ao usuário caráter de recompensa prazerosa).

c. Medicamentos (decorrentes dos efeitos colaterais).

d. Toxinas (decorrentes de exposição acidental ou criminal).

DROGAS DE ABUSO (11 classes)	Álcool
	Anfetaminas e simpatomiméticos de ação similar
	Cafeína
	Canabinoides
	Cocaína
	Alucinógenos
	Inalantes
	Nicotina
	Opioides
	Fenciclidina (PCP) e sedativos
	Hipnóticos e ansiolíticos
MEDICAMENTOS	Anestésicos e analgésicos
	Agentes anticolinérgicos
	Anticonvulsivantes
	Anti-histamínicos
	Anti-hipertensivos e cardiovasculares
	Antimicrobianos
	Antiparkinsonianos
	Agentes quimioterápicos

	Corticosteroides
	Medicamentos gastrointestinais
	Relaxantes musculares
	Anti-inflamatórios não esteroidais
	Antidepressivos
	Dissulfiram
	Outros medicamentos
TOXINAS	Metais pesados
	Raticidas
	Pesticidas
	Gases voláteis (nervosos, monóxido e dióxido de carbono)
	Alcoóis alifáticos
	Inalantes (solventes)

Trata-se de uma classificação bastante vasta. Para finalidade de estudo detalhado será didaticamente discutida nos seguintes tópicos:

e. *Drogas que atuam no Sistema Nervoso Central* (*Parte V deste livro*)

f. *Toxicologia* (*Parte VII deste livro*)

3. Grupos de transtornos relacionados a substâncias:

g. Transtorno por uso de substância:

I. Abuso.

II. Dependência.

h. Transtorno induzido por substância

I. Intoxicação.

II. Abstinência.

III. *Delirium*.

IV. Demência.

V. Transtorno amnéstico.

VI. Transtorno psicótico.

VII. Transtorno do humor.

VIII. Transtorno da ansiedade.

IX. Disfunção sexual.

X. Transtorno do sono.

4. Classificação dos transtornos:

a. Abuso: padrão mal-adaptativo de uso de substância levando a prejuízo ou sofrimento clinicamente significativo, sendo manifestado por pelo menos um dos aspectos descritos abaixo, dentro de um período de 12 meses (por definição, este critério não se aplica a drogas como cafeína e nicotina):

ASPECTOS PARA DEFINIÇÃO DE ABUSO
Uso recorrente manifestando problemas profissionais (escola e trabalho).
Uso recorrente em situações que representam perigo físico (ex.: dirigindo automóveis e operando máquinas).
Problemas legais relacionados ao uso da substância (ex.: substâncias proibidas).
Uso continuado apesar de problemas sociais e interpessoais (discussões familiares e brigas violentas).

b. Dependência (drogadição ou dependência química): recorrência aos efeitos prazerosos da droga (reforço positivo) promovendo um conjunto de sintomas indicativos de que o indivíduo continua a utilizar uma determinada droga independentemente dos significativos problemas

causados com seu emprego. Exerce papel primordial na manutenção do vício (hábito repetitivo que causa prejuízo a pessoa a ele submetida) e é manifestada por pelo menos três dos aspectos descritos abaixo, dentro de um período de 12 meses (por definição, este critério não se aplica à cafeína).

ASPECTOS PARA DEFINIÇÃO DE DEPENDÊNCIA		
Tolerância*		Necessidade de quantidades maiores para obtenção do efeito desejado.
		Acentuada redução do efeito com o uso continuado da mesma substância.
Abstinência		Alteração comportamental mal-adaptativa, com elementos fisiológicos e cognitivos verificados quando há declínio das concentrações sanguíneas e teciduais da substância em um indivíduo que manteve o uso contínuo e/ou prolongado. Há prejuízo ou sofrimento clinicamente significativo no funcionamento social, ocupacional ou de outras áreas importantes na vida do indivíduo.
		A mesma substância (ou substâncias estritamente relacionadas) deve ser consumida para aliviar os sinais/sintomas de abstinência.
Padrão de uso compulsivo	**Consumo**	Em maiores quantidades ou por um período mais longo do que o pretendido inicialmente.
	Desejo e esforços	Não se consegue controlar o desejo, tampouco reduzir o uso.
Padrão de uso	**Tempo**	Excessivo gasto obtendo, utilizando ou se recuperando dos efeitos da substância.
	Abandono ou	Atividades sociais, recreativas ou ocupacionais.

compulsivo	diminuição	
	Uso	Continuado, mesmo diante dos problemas induzidos.

* Os diferentes tipos de tolerância serão comentandos na Parte III – Farmacodinâmica.

ATENÇÃO 

Dependência é representada pela vontade de usar a droga em decorrência dos efeitos de reforço positivo por ela causados. Difere, portanto, de vício que é o ato de usar repetitivamente a droga.

Recentemente a dependência tem sido tratada como uma doença crônica do tipo biopsicossocial, formada por componentes biológicos, psicológicos e de contexto social. É incurável e sujeita a recaída.

A tolerância e a abstinência são sintomas da dependência. Isoladamente, porém, **não são suficientes para determinar o diagnóstico da dependência** (são fenômenos resultantes de adaptações fisiológicas reversíveis, decorrentes de exposição a uma droga e podem ser produzidos em animais de experimentação e seres humanos que façam uso de alguma medicação de forma contínua).

Ex.: 1. Dependência de Canabinoides: há padrão de uso compulsivo sem, no entanto, manifestação de sinais clássicos de tolerância ou abstinência.

Ex.: 2. Uso pós-cirúrgico de opioides: certos pacientes demonstram tolerância e abstinência sem, no entanto, apresentar padrão de uso compulsivo, não se caracterizando como dependência.

Os sintomas de abstinência são bastante variáveis entre as classes de substância. Os sinais mais acentuados e facilmente mensuráveis (maioria dos casos) são comuns em depressores do SNC (álcool, opioides, hipnóticos-sedativos e ansiolíticos).

Sinais e sintomas de abstinência frequentemente presentes, porém menos visíveis: estimulantes como anfetaminas, cocaína e nicotina.

Não é verificada nenhuma abstinência para o uso de alucinógenos.

Não confundir usuário com dependente: o primeiro é o indivíduo que <u>voluntariamente</u> decide utilizar a droga; o segundo é o indivíduo que emprega a droga em decorrência de uma "força maior" (perda da capacidade voluntária de controlar o consumo). Não obstante tal diferença, é preciso considerar que se trata de uma tênue fronteira.

ESPECIFICADORES DA DEPENDÊNCIA	
Com dependência fisiológica	Há presença de tolerância ou abstinência.
Sem dependência fisiológica	Padrão de uso compulsivo. Ausência de tolerância e abstinência.

ATENÇÃO 

Inicialmente era dada grande importância para os efeitos físicos da abstinência, a qual caracterizaria a "dependência física". Atualmente os avanços da neurociência têm mudado este conceito, sendo aceita a hipótese de se ter dependência sem abstinência e vice-versa. Assim, a psiquiatria moderna não tem mais como grande fator de preocupação a delimitação da capacidade da droga em causar dependência psicológica ou física, mas sim se ela é capaz de causar dependência (dependência química).

A explicação para esta mudança é o entendimento de que tal diferenciação em nada contribui para estudos sobre consequência e gravidade de sintomas, bem como para condições de tratamento (há casos de "dependência física" graves e que são facilmente tratáveis e casos de ausência de "dependência física" de difícil tratamento).

Diante disto, atualmente o termo abstinência tem sido amplamente empregado como demonstração genérica de efeitos negativos decorrentes da retirada de uma droga e não mais como uma manifestação tipicamente envolvida com as drogas depressoras.

DICA 

Questões de prova que tratem de conceitos de dependência devem ser avaliadas caso a caso e de acordo com o enunciado.

Se a questão estiver em sentido restrito, por exemplo: em uma explícita comparação aos efeitos clássicos de abstinência relacionados a uma droga depressora (normalmente opiáceos), estar-se-á falando da "tradicional dependência física". Todavia, se a questão apresentar o termo abstinência como conjunto de efeitos negativos decorrentes da retirada da droga, estar-se-á falando em sentido amplo (dependência "química").

REMISSÃO DA DEPENDÊNCIA (após a suspensão do emprego da droga causadora da dependência)	
Remissão completa inicial	Não há abuso ou dependência no intervalo compreendido entre 1 e 12 meses.
Remissão parcial inicial	Não há abuso ou dependência no intervalo compreendido entre 1 e 12 meses, mas houve manifestação de um ou dois critérios de dependência.
Remissão completa mantida	Não há abuso ou dependência em intervalo superior a 12 meses.
Remissão parcial mantida	Não há abuso ou dependência em intervalo superior a 12 meses, mas houve manifestação de um ou dois critérios de dependência.

5. Aspectos cerebrais da dependência (neurobiologia):

   a. Fundamento: desregulação homeostática da busca pelo prazer. Ocorre a produção de *efeitos de reforço positivo*, decorrentes de adaptações em distintos sistemas de neurotransmissores que são suficientes para:

   I. Manter o desejo pela droga.

   II. Exacerbar a potência dos estímulos condicionados.

   III. Aumentar a ansiedade.

   IV. Favorecer maior vulnerabilidade à recaída.

IMPORTANTE 

O cérebro possui regiões cujo estímulo se assemelha a recompensas naturais como água, comida e sexo. São as chamadas *zonas de recompensa*.

As zonas de recompensa imprimem memória cerebral de um acontecimento feliz – *Reforço positivo*, impedindo que atividades vitais se tornem tediosas.

Reforço positivo – capacidade de induzir autoadministração e aumentar o valor motivacional e estímulos associados (ex.: presença de amigos, acessórios etc.)

b. Principal via envolvida no reforço positivo: sistema mesolímbico dopaminérgico de recompensa.

c. Extensão: sobretudo neurônios dopaminérgicos da ATV (área tegmental ventral) com projeções ao NAc (núcleo acumbens – núcleo central do sistema de recompensa) e de lá a diferentes áreas (sistema límbico e cortical). É um local de convergência e distribuição de estímulos, notadamente importantes para regulação da emoção, motivação e cognição.

INTENSIDADE COMPARATIVA DOS EFEITOS REFORÇADORES	
ALIMENTO	Eleva em 45% o nível de dopamina
ANFETAMINA	Eleva em 500% o nível de dopamina

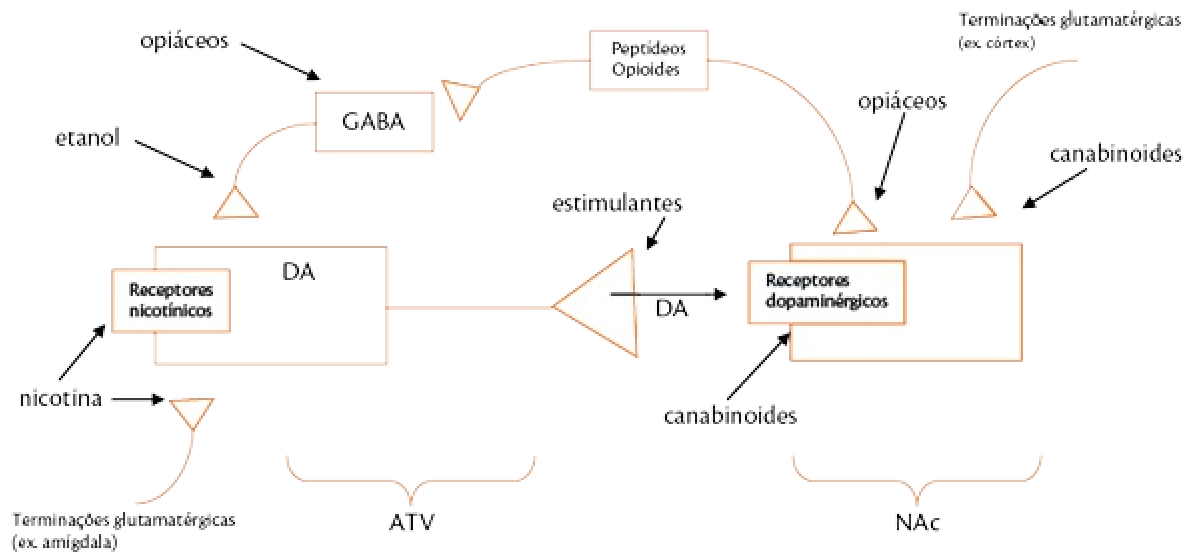
INTENSIDADE COMPARATIVA DOS EFEITOS REFORÇADORES ENTRE DROGAS	
Extremamente reforçadores	– Cocaína – Heroína – Morfina – Nicotina
Fortemente reforçadores	– Anfetaminas – Álcool – Solventes – Barbitúricos
Moderadamente reforçadores	– Benzodiazepínicos – Metaqualona
Levemente reforçadores	– Canabinoides
	– Psicodélicos (o emprego é influenciado, na verdade e

Aversivos	sobretudo, pelo meio ambiente e por fatores "meramente" psicológicos).

d. Sistemas de neurotransmissores envolvidos no sistema mesolímbico de recompensa: GABA, glutamato, dopamina (principal), serotonina e peptídeos opioides (principal – o desenvolvimento de antagonistas pode auxiliar na limitação do consumo de drogas).

AÇÕES DE ALGUMAS CLASSES DE DROGAS DE ABUSO COM INFLUÊNCIA NO DESENVOLVIMENTO DE DEPENDÊNCIA	
Estimulantes	Inibem a recaptação ou elevam a síntese de dopamina, promovendo maior transmissão dopaminérgica no NAc (ação direta).
Opiáceos	Atuam em interneurônios GABAérgicos na ATV, desinibindo neurônios dopaminérgicos, promovendo maior liberação de dopamina no NAc (ação indireta).
	Estimulam receptores opiáceos no NAc produzindo recompensa independente de dopamina.
Nicotina	Ativação direta de receptores nicotínicos na ATV promovendo liberação de dopamina.
	Estimulação de receptores nicotínicos em terminações glutamatérgicas que inervam neurônios dopaminérgicos promovendo maior liberação de dopamina.
Etanol (em estudos)	Potencializa o GABA, promovendo ação inibitória de terminais GABAérgicos na ATV, desinibindo neurônios dopaminérgicos e promovendo maior liberação de dopamina no NAc.
Canabinoides (em estudos)	Ativação de receptores CB1 nas terminações GABAérgicas e glutamatérgicas do NAc.

Esquema:



e. Modelos neurobiológicos para dependência

I. Contra-adaptação: desenvolvimento de tolerância ao prazer (diminuição da neurotransmissão). Adaptação do cérebro à presença constante da droga promovendo efeitos contrários aos por ela produzidos.

II. Sensibilização: aumento progressivo do efeito da droga cada vez que é administrada (exacerbação da neurotransmissão). Adaptações nos sistemas neurais tornando-os hipersensíveis (intimamente relacionado com o "tornar-se dependente") – elevação do reforço positivo.

f. Outros fatores que contribuem para dependência:

I. Vias de administração (aumentam a biodisponibilidade de drogas).

II. Fatores ambientais (estimulam o consumo de drogas).

III. Componentes genéticos (o consumo exagerado de drogas pode provocar modificação nas quantidades e tipos de genes expressos em determinadas regiões cerebrais, resultando em proteínas modificadas que provocam alteração da função neuronial). Os genes neurais mais relacionados à dependência são: CREB e Delta-FosB.

CREB	

(cyclic-AMP response--element-binding protein)	Ativada por proteína-quinase (pré-ativada por AMPc). O excesso de AMPc (causado por muitas drogas de abuso) estimula a CREB a realizar *feedback negativo*, mediando tolerância aos efeitos gratificantes da droga, podendo ocasionar estados emocionais negativos durante a primeira fase da abstinência.
Delta-FosB	Induzida temporariamente por algumas drogas de abuso gerando acúmulo (muito estáveis) e, portanto, alterações persistentes na expressão gênica.

IMPORTANTE 

A dependência é uma doença de nível cerebral com acentuada importância para o contexto social em que se desenvolveu e se manifestou, caracterizada por estímulos condicionantes.

Há algumas drogas que são empregadas com o objetivo de diminuir a recaída de dependentes, entre elas, dissulfiram, naltrexona e acamprosato. Atualmente está em desenvolvimento o emprego de moduladores da transmissão serotoninérgica como a buspirona, além dos inibidores da recaptação de serotonina como a fluoxetina e o citalopram.

RESUMINDO 

Fármaco/droga	**Ambiente**	**Usuário**
– potencial de reforço – via de administração – custo – potência – grau de pureza	– disponibilidade – atitudes de amigos – contexto social e cultural – estresse	– predisposição genética – variabilidade biológica – sintomas psiquiátricos – idade (comportamento de risco)

EXERCÍCIOS

PF – 1997 – CESPE/UnB

01) Muitas drogas de abuso induzem uma dependência física intensa, de tal forma que a sua retirada desencadeia distúrbios fisiológicos opostos aos efeitos farmacológicos da droga, o que caracteriza a síndrome de abstinência. Certo

02) O fenômeno da tolerância a uma droga é definido pela diminuição progressiva da dose para se obter a mesma intensidade do efeito. Errado

03) O tratamento farmacológico para abuso de drogas é, geralmente, direcionado para melhorar a sintomatologia da abstinência ou promover a abstinência. Certo

PF – 2001 – CESPE/UnB

04) A codeína, a morfina, a papaverina e o naloxone podem ser encontrados na planta *Papaver somniferum* (ópio). Errado

05) A dependência de uma droga é caracterizada por uma redução da resposta aos seus efeitos após o uso repetido, o que acarreta a administração de doses mais elevadas e, consequentemente, o desenvolvimento de tolerância. Errado

PF – 2004 – Nacional – CESPE/UnB

06) A heroína e a morfina são substâncias extraídas da papoula, como a *Papaver somniferum*, que se ligam a receptores opiáceos no organismo. Errado

07) Tolerância significa redução da resposta aos efeitos do uso contínuo de uma droga, o que acarreta a necessidade de aumento de doses para obtenção dos mesmos efeitos. Certo

PF – 2004 – Regional – CESPE/UnB

08) A heroína é um derivado do ácido lisérgico que apresenta grande poder

alucinógeno. Errado

Polícia Civil Paraíba – 2008 – CESPE/UnB

09) Com relação às substâncias psicoativas, os termos dependência e vício nomeiam situações similares. Errado

10) As substâncias produtoras de dependência ativam a via dopaminérgica mesolímbica. Certo

11) O aumento da produção de adenosina no SNC está associado aos processos de dependência de várias substâncias, como a cocaína. Certo

12) A dependência de fármacos está relacionada a alguns fatores genéticos, que são predisponentes à geração de tolerância. Errado

Polícia Civil Acre – 2008 – CESPE/UnB

13) As drogas capazes de desenvolver tolerância e dependência física em indivíduo quando associadas entre si são os opioides, os alcoóis e os hipnóticos. Errado

14) O grau de alteração do sistema nervoso central (SNC) provocado por uma droga tem relação com o tempo necessário para a produção de dependência física por essa droga. Errado

15) As denominações forma farmacêutica e formulação são sinônimas. Errado

16) Os medicamentos genéricos são apresentados na mesma forma farmacêutica que os medicamentos de referência. Certo

17) As formas farmacêuticas podem ser classificadas tanto quanto ao seu estado físico quanto à sua composição química. Errado

18) Os pós podem ser administrados sob a forma simples ou serem ponto de partida para outras formas farmacêuticas como papéis e cápsulas. Certo

19) Os cremes, as pomadas e os emplastros são exemplos de formas

farmacêuticas semissólidas. Certo

20) Droga é definida como qualquer substância que tem a capacidade de alterar as funções fisiológicas do organismo ou o comportamento da pessoa. Certo

21) São exemplos de drogas semissintéticas e sintéticas os barbitúricos e o tabaco, respectivamente. Errado

Polícia Civil Amapá – 2004 – POLITEC/UNIFAP

22) O Delta-9-tretraidrocanabinol (THC) é o componente responsável pelos efeitos farmacológicos do(a): LSD; Maconha; Morfina; Tabaco; Nenhuma das alternativas acima.

Polícia Civil Minas Gerais – 2003 – ACADEPOL

23) Entende-se por tolerância a necessidade subjetiva de utilização da droga. Errado

24) Entende-se por tolerância a necessidade física de utilização da droga. Errado

25) Entende-se por tolerância o desequilíbrio orgânico ocasionado pela interrupção da utilização da droga. Errado

26) Entende-se por tolerância a necessidade de doses crescentes para manutenção de efeitos subjetivos e orgânicos, após utilização repetida da droga. Certo

27) Entende-se por tolerância a diminuição dos efeitos da droga devido ao decréscimo da concentração plasmática da mesma, após uma única exposição. Errado

Polícia Civil Minas Gerais – 2005 – ACADEPOL

28) A morfina é um alcaloide derivado do ópio. Certo

Polícia Civil Pernambuco – 2006 – IPAD

29) Os medicamentos podem ser administrados em diversas formas farmacêuticas e por várias vias de administração, as quais são eleitas de acordo com o efeito terapêutico desejado. Neste sentido, assinale a alternativa que indica a forma farmacêutica indicada para administração intrarrespiratória: Aerossóis; Velas; Pomadas; Suspensões ou Comprimidos.

30) Existem diversos tipos de formas farmacêuticas nas quais os fármacos, em diferentes estados físicos, podem ser colocados para que se tornem convenientes e eficazes no tratamento de doenças, além de proporcionar o conforto dos pacientes. Neste sentido, assinale a alternativa que indica o fármaco formulado como comprimidos sublinguais, cujo estado físico, nas condições normais de temperatura e pressão, é um líquido: Diclofenaco; Praziquantel; Nitroglicerina; Tolbutamida ou Propranolol.

31) Os fármacos podem ser classificados de várias maneiras. A Organização Mundial de Saúde (WHO, World Health Organization) classifica os fármacos de acordo com: a estrutura química; a ação farmacológica; o mecanismo de ação a nível molecular; a maneira como podem ser obtidos legalmente pelo paciente ou a forma farmacêutica.

32) A 14ª Edição da Relação dos Medicamentos Essenciais da Organização Mundial de Saúde (WHO, World Health Organization) recomenda como analgésicos não opioides e anti-inflamatórios não esteroidais os seguintes fármacos: Ácido acetilsalicílico, Ibuprofeno e Paracetamol; Ácido acetilsalicílico, Ibuprofeno e Codeína; Alopurinol, Ibuprofeno e Codeína; Alopurinol, Ibuprofeno e Paracetamol ou Ácido acetilsalicílico, Ibuprofeno e Alopurinol.

33) As vias parenterais são aquelas que evitam o trato gastrintestinal. Certo

34) Injeção intramuscular e injeção intravenosa são vias parenterais de

administração de fármacos. Certo

35) A via entérica é aquela na qual os fármacos são absorvidos a partir do tubo digestivo. Certo

36) As formas farmacêuticas para administração pela via sublingual apresentam início de ação lento. Errado

37) Sistemas de liberação transdérmicos são vias parenterais de administração de fármacos. Certo

38) O analgésico opioide que é utilizado nos programas de tratamento dos estados de dependência é: Heroína; Buprenorfina; Fentanil; Metadona ou Codeína.

39) A tolerância aos opioides, aumento da dose necessária para produzir determinado efeito farmacológico, desenvolve-se rapidamente e é facilmente demonstrada. Certo

40) A dependência física está associada a uma síndrome de abstinência fisiológica, podendo ser reproduzida em animais experimentais. Certo

41) A morfina produz dependência psicológica, manifestada na forma de desejo doentio pela substância. Certo

42) A tolerância é um fenômeno comum dos ligantes dos receptores opioides, independente do tipo de receptor sobre o qual atuam. Certo

43) O aumento da degradação metabólica e a afinidade reduzida dos opioides pelos seus receptores são os principais mecanismos celulares responsáveis pela tolerância. Errado

Polícia Civil Paraná – 2007 – UFPR

44) A interrupção abrupta e sem supervisão médica adequada é potencialmente letal para pacientes usuários de drogas do tipo: Estimulantes; Narcóticos; Sedativo-Hipnóticos; Psicodélicos ou Voláteis.

Especialista em Saúde do GDF – 2011 – UNIVERSA

45) Todas as vias de administração, para as quais seja requerida uma ação sistêmica, implicam a absorção do fármaco para a corrente sanguínea a partir da via de administração. Errado

46) A taxa de absorção de um fármaco administrado na forma farmacêutica de comprimido simples independe de sua taxa de dissolução nos fluidos gastrintestinais. Errado

47) A administração de um fármaco contido em uma forma farmacêutica sublingual tem como desvantagem o rápido metabolismo hepático devido ao efeito de primeira passagem. Errado

48) A via de administração transdérmica é utilizada para disponibilizar fármacos de ação sistêmica na pele. Certo

49) Uma suspensão que utiliza um veículo aquoso não é uma forma farmacêutica conveniente para administrar fármacos insolúveis ou escassamente solúveis em água. Errado

50) A emulsão é uma dispersão na qual a fase dispersa é sólida, e o meio de dispersão é líquido. Errado

51) A emulsão é uma forma farmacêutica pouco versátil; por isso, não existem muitas formulações que a utilizem. Errado

52) A velocidade de sedimentação das partículas de uma suspensão é inversamente proporcional ao diâmetro das partículas e diretamente proporcional à viscosidade do meio. Errado

53) No tipo mais comum de emulsão, a emulsão óleo em água (O/A), a fase dispersante, ou externa, é óleo; enquanto a fase dispersa, ou interna, é a água. Errado

54) Um efeito não desejado, que interfere com a estabilidade de uma suspensão, é a coagulação, fenômeno que ocorre quando as partículas estão

agregadas de modo bastante próximo, o que dificulta sua redispersão. Certo

55) O ensaio que determina a tendência à erosão mecânica, após permitir que o comprimido role e sofra quedas dentro de um aparelho calibrado para tal finalidade, fornecendo estimativa da durabilidade do comprimido é: desintegração / friabilidade / dureza / dissolução ou uniformidade.

PARTE II
FARMACOCINÉTICA

CAPÍTULO 1 INTRODUÇÃO À FARMACOCINÉTICA

1. Definição: movimentação da droga pelo organismo.

2. Objetivo: prever os efeitos de uma droga. Fornecer base para prescrição médica.

3. Objeto de estudo: cronologia dos processos de administração, absorção, distribuição, biotransformação e excreção das drogas.

4. Ferramentas empregadas: modelos matemáticos que envolvem a concentração das drogas e de seus metabólitos em diferentes fluidos, tecidos e excreções do organismo vivo.

5. Parâmetros farmacocinéticos: *clearence*, meia-vida, volume de distribuição e biodisponibilidade.

6. Fatores que influenciam: forma farmacêutica, via de administração, dose, frequência de administração, eliminação e tempo de observação.

7. Conceitos:

7.1. Biodisponibilidade: envolve a etapa de absorção e pode ser relacionada à porcentagem da dose de um fármaco que chega ao local de ação. Leva em consideração metabolismo hepático de primeira passagem e excreção biliar que podem ocorrer antes que o fármaco chegue ao local de ação (normalmente por via oral).

7.2. Bioequivalência: fármacos bioequivalentes são aqueles que possuem os mesmos princípios ativos, com igual potência/concentração, preparação e via de administração, de forma a não alterar significativamente as

taxas de biodisponibilidade.

8. Divisão:

   a. Via de administração.

   b. Absorção.

   c. Distribuição.

   d. Metabolização.

   e. Excreção.

   f. Farmacocinética clínica (parâmetros farmacocinéticos).

ATENÇÃO 

O termo "disposição" pode ser empregado com a finalidade de englobar as etapas de distribuição, metabolização e excreção.

O termo eliminação envolve o conjunto das etapas de metabolização e excreção.

O termo metabolização pode ser substituído por biotransformação.

IMPORTÂNCIA DA FARMACOCINÉTICA

Auxiliar na determinação correta da posologia, bem como em um eventual reajuste ou aplicação de regime posológico especial/individualizado (permite melhorar a noção do índice terapêutico).

Avaliar respostas indesejadas ou não previstas.

Melhor compreensão da ação de uma droga.

CAPÍTULO 2 VIA DE ADMINISTRAÇÃO

1. Conceito: local por onde a droga será administrada.

2. Efeito gerado: local ou sistêmico (em local diferente daquele em que a

droga foi aplicada).

3. Classificação:

   a. Tópica: promove efeito local (no mesmo local de aplicação).

   b. Enteral: promove efeito sistêmico, absorção via trato gastrointestinal.

   c. Parenteral: promove efeito sistêmico, porém a absorção **não** se dá via trato gastrointestinal.

VIAS DE ADMINSITRAÇÃO MAIS COMUNS E FORMAS FARMACÊUTICAS RELACIONADAS		
Tópica	Epidérmica	Ex.: creme e pomada
	Pulmonar	Ex.: aerossol, inalável
	Ocular	Ex.: colírio
	Nasal	Ex.: spray, gotas
Enteral	Oral	Ex.: comprimido
	Sublingual	Ex.: comprimido
	Retal	Ex.: supositório
Parenteral	Intravenosa Intra-arterial Intramuscular Intradérmica Subcutânea	Ex.: injetáveis
	Transmucosa	Ex.: aerossol, inalável
	Transdérmica	Ex.: adesivos

ATENÇÃO 

Nem toda via parenteral significa aplicação de droga injetável. A via

transdérmica e a transmucosa são exemplos disto.

Um aerossol para tratamento da asma, cujos agentes betabloqueadores dilatam os bronquíolos, possuirá ação tópica. Todavia, se a nebulização é utilizada para que o composto ativo faça ação em outro local (ex.: cocaína fumada) a ação será parenteral (ex.: transmucosa).

O uso via sublingual é referente a uma via de administração enteral, afinal a boca faz parte do TGI.

FATORES QUE INFLUENCIAM NA ESCOLHA DA MELHOR VIA DE ADMINSITRAÇÃO

Características da droga.
Tipo de efeito desejado (local ou sistêmico).
Forma farmacêutica empregada.
Características do paciente (idade, patologias, obediência etc).
Adequabilidade.
Necessidade específica do tratamento (tempo de início e duração).

VANTAGENS E DESVANTAGENS DAS PRINCIPAIS VIAS

VIA	Vantagens	Desvantagens
ORAL	Baixo custo, facilidade, indolor	Necessidade de desintegração, ação do suco gástrico, inviável em pacientes comatosos ou em caso de êmese.
INJETÁVEL	Aplicável em pacientes comatosos e em caso de êmese, alternativa para drogas ineficazes por via oral, ação imediata, independe de obediência do paciente	Treinamento adequado, assepsia estrita, dor, dificuldade na reversão de efeitos que se tornem indesejáveis.
	Evita os riscos dos injetáveis,	

TRANSDÉRMICA	aplicação mais segura em períodos prolongados, redução de efeitos colaterais, encerramento rápido dos efeitos (remoção do emplastro)	Poucos fármacos disponíveis

CAPÍTULO 3 ABSORÇÃO

1. Conceito: entrada da droga no sangue. Passagem de um fármaco do seu local de administração para o compartimento central, bem como o grau de extensão com que isto ocorre. Passagem pelas membranas celulares.

ATENÇÃO 

Via de administração é diferente de absorção. No caso das vias intravenosa e intra-arterial não há tecnicamente a etapa da absorção, uma vez que nesses casos a droga é administrada diretamente no sangue.

2. Fatores que influenciam:
   a. *Via de administração e forma farmacêutica*: a escolha deve levar em consideração as formulações posológicas, fatores anatômicos, fisiológicos e patológicos envolvidos.
   b. *Gradiente de concentração do meio*: influencia a movimentação dos fármacos entre os lados interno e externo da membrana (fluxo do mais concentrado para o menos concentrado). O sistema tende ao equilíbrio (concentração do fármaco livre tende a ser a mesma dos dois lados).
   c. *Membranas biológicas*: bicamada lipídica e anfipática (parte apolar interna e parte polar externa). É fluida, flexível e organizada. Também possui resistência elétrica e impermeabilidade a determinadas moléculas

muito polares. É constituída de proteínas que funcionam como receptores, transportadores, canais iônicos, bem como locais de ligação de fármacos. É porosa (espaços intercelulares), permitindo a passagem de substâncias de baixo peso molecular (transporte paracelular – entre os poros). O transporte paracelular é dificultado no SNC e alguns outros tecidos em decorrência de junções mais estreitas provocadas por células endoteliais diferenciadas e células gliais pericapilares (Ex.: barreira hematoencefálica). Neste caso os fármacos devem ser bastante lipossolúveis e, em alguns casos, empregar transporte transcelular (por transportadores específicos).

d. *Transportadores de membranas*: proteínas que controlam a entrada e saída de nutrientes e íons essenciais, além da saída de toxinas e restos celulares, contribuindo para efeitos farmacológicos terapêuticos e adversos.

FAMÍLIA DE TRANSPORTADORES	
Transportadores do cassete de ligação do ATP (ABC)	Transportadores ativos primários que dependem de ATP. Ex.: Glicoproteína P
Carreadores de soluto (SLC)	Transportadores facilitados e a ativos secundários acoplados a íons Ex.: SERT (transportador de serotonina) DAT (transportador de dopamina)

Os transportadores possuem grande utilidade. Podem se comportar como barreiras protetoras, alvos de agentes farmacológicos, responder pela distribuição de fármacos no organismo e auxiliar nas etapas de metabolismo, bem como promover resistência a determinados fármacos (glicoproteína P que expulsa agentes quimioterápicos e está mais expressa em células tumorais).

PROCESSOS DE TRANSPORTE ATRAVÉS DE MEMBRANA		
TRANSPORTE SEM GASTO DE ENERGIA	Acompanha gradiente de concentração (do mais concentrado para o menos concentrado) e depende de potenciais químicos e elétricos.	Difusão passiva: simples passagem do soluto através da membrana. – Apolares – Baixo P.M. (filtração) – Lipossolúveis
		Difusão facilitada: há atuação da membrana, porém sem gasto de energia. Ocorre por meio de transportadores que facilitam a difusão de solutos. Ex.: Glicose
TRANSPORTE COM GASTO DE ENERGIA	Não acompanha gradiente de concentração e promove a maior concentração de soluto em um dos lados da membrana.	Primário: envolve hidrólise de ATP (transportadores ABC) – fluxo unidirecional.
		Secundário: dependente do transporte de outro soluto (B) a favor do gradiente de concentração. A direção do transporte deste soluto (B) mediará o transporte ativo secundário do soluto (A): a) Cotransportadores (solutos A e B na mesma direção) b) Contratransportadores (solutos A e B em direções opostas)

ATENÇÃO	
DIFUSÃO	Forma mais comum de absorção. Depende de: a) magnitude do gradiente de concentração. b) coeficiente de partição água/óleo.

PASSIVA	c) área de membrana exposta. d) gradiente eletroquímico e ionização (no caso de compostos iônicos. Pode elevar desproporcionalmente a concentração da substância em um dos lados da membrana).

A proporção de um composto estranho em atravessar a membrana por difusão passiva envolve a *Lei de Fick*, que especialmente relaciona a área disponível para a difusão e a espessura da membrana, com a proporção do composto e sua constante de difusão.

e. *Gradiente eletroquímico do íon e pH do meio*: aplicável a íons. A maioria dos fármacos é representada por ácidos ou bases fracas, podendo apresentar-se na forma ionizada ou não ionizada.

ATENÇÃO

A membrana possui RESISTÊNCIA ELÉTRICA, ou seja, possui cargas positivas e negativas que podem repelir íons tanto cátions quanto ânions, impedindo a absorção.

ESQUEMA (EQUILÍBRIO QUÍMICO)	
ÁCIDO	[HX] ↔ [H+] + [X–]
	Em meio ácido (pH ácido/H+) o equilíbrio é deslocado à esquerda – forma não ionizada [XH].
BASE	[XOH] ↔ [X+] + [OH–]
	Em meio básico (pH alcalino/OH–) o equilíbrio é deslocado à esquerda – forma não ionizada [XOH]

DICA	
NÃO IONIZADO	Lipossolúvel Difusível (não ocorre repulsão eletrostática com as cargas da membrana)

IONIZADA	Pouco lipossolúvel Indifusível (repulsão eletrostática com as cargas da membrana)
DROGAS ALCALINAS	Melhor absorvidas em pH alcalino
DROGAS ÁCIDAS	Melhor absorvidas em pH ácido
Se pH > pKa	Ácido ionizado Base não ionizada
Se pH < pKa	Ácido não ionizado Base ionizada

A proporção entre a forma ionizada e não ionizada é calculada pela equação de Henderson-Hasselbach, que correlaciona o pH (meio) com o pKa (droga – representa o pH em que 50% da droga se encontram ionizados).

DADOS DE pKa PARA ALGUNS ÁCIDOS E BASES		
Ácidos	**pKa**	**Bases**
(+ fortes)	1	(+ fracas)
	2	Antipirina
Ácido salicílico	3	
	4	
	5	
	6	
	7	
Tiopental	8	Morfina

	9	
Fenol	10	Efedrina
	11	
	12	
	13	
(+ fracos)	14	(+ fortes)

ATENÇÃO 

O fato de uma droga ser alcalina não implica dizer que será bem absorvida no intestino. A tabela acima exemplifica o caso da Efedrina, cujo pKa de 10,0 significa considerar que no pH 10,0 – 50% da droga estarão ionizadas enquanto os outros 50% estarão na forma não ionizada. Como o pH do intestino situa-se na faixa de 8,5, pode-se considerar que, mesmo sendo uma base, a efedrina ficará com maior quantidade na forma ionizada, o que torna sua absorção reduzida (para a maior parte ficar na forma não ionizada o pH deveria ser maior que 10). Todavia, esta constatação não invalida o conceito anteriormente dado de que drogas alcalinas são melhor absorvidas em pH alcalino (neste caso a aplicação da expressão: "melhor absorvida" é em comparação a outras regiões ou a pH ácido e não quer dizer "total" ou "totalmente absorvida").

RETENÇÃO IÔNICA	
DROGAS ÁCIDAS	No estado de equilíbrio e em condições básicas (alcalinas) são retidas pelas membranas.
DROGAS BÁSICAS	No estado de equilíbrio e em condições ácidas são retidas pela membrana. Ex.: retenção de fármacos básicos pela barreira placentária (plasma fetal mais ácido).

3. Locais de absorção:

LOCAL	FATORES E CARACTERÍSTICAS ENVOLVIDAS
Oral (epitélio gastrointestinal)	– Área absortiva (estômago é menor e tem proteção de muco) – Fluxo sanguíneo – Estado físico e estabilidade química do fármaco – Solubilidade da substância – Grau de dissolução (comprimido) – Taxa de esvaziamento gástrico
Sublingual (epitélio gastrointestinal)	– Diretamente à veia cava superior – Evita metabolismo de primeira passagem
Transdérmica (membrana plasmática)	– Superfície de aplicação (pele inflamada a absorção é maior) – Lipossolubilidade (uso de veículos oleosos também aumenta a absorção)
Retal (epitélio gastrointestinal)	– Menos previsível (errática) – Diminui metabolismo de primeira passagem – Útil para pacientes desacordados ou com êmese
Intravenosa (administração sistêmica – diretamente no sangue)	– Rápida e com total biodisponibilidade – Liberação/ajuste/controle precisos e instantâneos – Também é útil para administração de soluções irritantes e para ações localizadas em artérias
Subcutânea (endotélio vascular)	– Substâncias que não causam irritação tecidual – Absorção constante e lenta – efeito prolongado – A velocidade de absorção pode ser alterada mediante tamanho das partículas
Intramuscular (endotélio vascular)	– Fluxo sanguíneo local – Composição gordura/músculo
Intratecal (endotélio vascular)	– Para fármacos que atuem nas meninges e eixo cerebroespinhal que não atravessam barreiras hematoencefálicas e/ou hematoliquóricas.
Pulmonar (endotélio	– Elevada superfície de absorção

vascular)	– Evita metabolismo hepático de primeira passagem

CAPÍTULO 4 Distribuição

1. Conceito: é a distribuição do fármaco para os líquidos intersticiais e intracelulares. Partição entre fármaco e tecido específico.

ATENÇÃO 

A partição entre fármaco e tecido específico tende a se manter em equilíbrio, ou seja, concentração nos tecidos em equilíbrio com a concentração sanguínea.

2. Momento em que ocorre: após absorção ou administração sistêmica.
3. Fatores que influenciam a taxa de liberação e quantidade de distribuição:
   a. Propriedades físico-químicas das substâncias.
   b. Débito cardíaco.
   c. Fluxo sanguíneo regional.
   d. Permeabilidade capilar.
   e. Volume tecidual.
4. Locais de distribuição:

Órgãos mais perfundidos (inicialmente recebem mais fármacos – mais rápida) (fase 1)	Fígado, rins e cérebro
Órgãos menos perfundidos (inicialmente recebem menos fármaco – mais lenta)	Músculo, vísceras internas, pele e tecidos adiposos Envolve fração maior de massa corporal e é responsável pela maior parte de distribuição do

(fase 2)	fármaco no compartimento extravascular.

ATENÇÃO 

A distribuição do fármaco pelos líquidos intesticiais é rápida. Exceção é o cérebro em função da barreira hematoencefálica.

5. Proteínas plasmáticas: podem se ligar de forma reversível a determinados fármacos. Depende da concentração do fármaco, afinidade e quantidade de locais de ligação disponíveis (há competição), sendo influenciada por patologias (elevação ou diminuição de proteínas plasmáticas).
   a. Albumina – carreador de fármacos ácidos.
   b. Glicoproteína ácida – carreador de fármacos básicos.

IMPORTANTE 

Fármaco ligado à proteína	Limita a concentração nos tecidos e no local de ação. **Fração inativa/reserva**
Fármaco livre	No estado de equilíbrio, a concentração no líquido intracelular é igual ao nível plasmático. **Fração ativa** **Exceção – se o transporte for mediado por transportadores.** No estado de equilíbrio, a fração livre não depende do grau de ligação com proteínas plasmáticas (a competição pelos sítios de ligação com outras substâncias pouco influi – exceção para fármacos com baixo índice terapêutico) e as alterações verificadas ocorrem em função de modificações na entrada do fármaco (administração) ou depuração (eliminação).

6. Reservatórios: ligação a proteínas, fosfolipídeos e proteínas nucleares. São reversíveis. Acúmulo em tecidos provocando concentrações maiores que no líquido extracelular e no sangue. Prolongam a ação do fármaco e podem gerar efeitos tóxicos locais. A gordura corporal é um ótimo reservatório,

sobretudo por ser estável (pouca circulação sanguínea).

7. Redistribuição: verificado em fármacos muito lipossolúveis com ação no SNC e músculo cardíaco e cuja administração se dá por vias de grande biodisponibilidade (IV e pulmonar). Ocorre rápido acúmulo naqueles órgãos com redução da concentração sanguínea na medida em que ocorre distribuição a outros tecidos. Para manter o sistema em equilíbrio, o fármaco é novamente colocado em circulação (redistribuído). Tal fato limita, por exemplo, a ação cerebral de substâncias (efeitos mais curtos).

CAPÍTULO 5 METABOLIZAÇÃO

1. Conceito: etapa da farmacocinética que envolve as vias metabólicas, normalmente enzimáticas, objetivando tornar os fármacos mais hidrossolúveis e, portanto, mais facilmente excretados pela urina e bile.
2. Importância:
   a. Tornar os fármacos menos hidrofóbicos e mais hidrofílicos, evitando seu acúmulo no organismo.
   b. Diminuição da atividade biológica.

IMPORTANTE 

Em que pese o objetivo maior referente à diminuição da atividade biológica, os processos metabólicos, em certos casos, também podem converter determinados fármacos em metabólitos tóxicos e/ou carcinogênicos.

3. Fases

FASE	CARACTERÍSTICAS	ENZIMAS

1 (não sintética)	– reações de oxidação, redução ou hidrolíticas. – introdução de grupos –OH, –COOH, SH–O ou NH2 no composto original, que o preparam para a Fase 2. – normalmente promove a inativação do composto original. – pode transformar drogas inativas em drogas ativas (pró-drogas).	CYP FMO EH
2 (sintética)	– reações de conjugação. – Necessita que o substrato possua "O", "N" ou "S". – Inativação de metabólitos ativos. – produz metabólitos hidrossolúveis e de alto peso molecular. – ocorrem no citosol (exceção para glicuronidação que ocorre na superfície luminar do RE).	GST UGT SULT NAT MT

REAÇÕES	
Oxidação microssomal	Requerem NADPH e oxigênio molecular. – do anel aromático formando fenóis. – da cadeia alifática formando alcoóis e ácidos carboxílicos (carbono terminal primário) ou alcoóis secundários (penúltimo carbono secundário). – N-desalquilação formando aldeídos. – S-desalquilação com metil-tioéster. – S-oxidação formando sulfóxidos e sulfonas. – dessulfuração formando oxicompostos. – formação de epóxidos. Envolve, sobretudo, o sistema CYP.
Oxidação não microssomal	– por meio da ADH e ALDH. – encontradas na fração solúvel do fígado.
Redução	– compostos aromáticos com nitrogrupos formando derivados amínicos correspondentes. – as nitroredutases são os catalisadores.

	– fração solúvel e microssômica do fígado.
Hidrólise	– restrito a ésteres e amidas. – envolve esterases e amidades. – plasma e tecidos (inclusive fração solúvel do fígado).
Conjugação Glicurônica (UDPGA)	– por substituição do “H” de compostos contendo “-OH”, “-COOH”, “-NH2” e “-SH”.
Conjugação com sulfato (PAPS)	– ocorre com alcoóis, fenóis e amins primárias. – necessita prévia ativação do substrato por meio de reações que consomem ATP.
Conjugação com Glicina	– ocorre com ácidos carboxílicos, por meio de enzimas mitocondriais e em presença de coenzima A.
Conjugação com Acetil CoA	– reações de acilação por meio do radical sulfidril da Acetil CoA com um ácido carboxílico.
Conjugação mercaptúrica	– com hidrocarbonetos aromáticos. – envolve a cisteína e sua ligação a um peptídeo (glutationa). – envolve a Glutationa-S-transferase.

4. Enzimas envolvidas

ENZIMA		CARACTERÍSTICAS	AÇÃO
		– Proteínas Heme – Metabolizam vários compostos químicos estruturalmente semelhantes (vários tipos de CYP). – Metabolizam vários compostos químicos estruturalmente diferentes (atuação	N-

Oxigenases	CYP / Citrocromo P-450 /P450	diversa). – Resultam em várias interações farmacológicas (competição pela ligação à enzima). – Podem sofrer indução e inibição. – As reações são mais lentas e modulam a velocidade de reações de fase 2. – Família numerosa (CYP2C, CYP2D, CYP3A etc.). – Pode haver polimorfismo, modificando as funções da enzima.	desalquilação O-desalquilação Hidroxilação aromática N-oxidação S-oxidação Desaminação Desalogenação
	FMO / monoxigenases contendo flavina	– Pouca contribuição no metabolismo de fármacos. – Geralmente produzem metabólitos inativos. – Não sofrem indução e são de difícil inibição. – Mais comum é a FMO3.	N- oxidação S- oxidação P-oxidação
	EH – epóxido hidroxilase	– Hidrolisam epóxidos produzidos pelas CYP. – Forma solúvel (sEH) no citosol e forma microssômica (mEH) no retículo endoplasmático.	Hidrólise de epóxidos (reações hidrolíticas)

Transferases	UGT / glucoronosiltrans-ferase	– Maioria das reações de metabolização de fase 2. – Podem sofrer indução. – Glicuronídeos excretados na urina ou bile.	Adição de ácido glicurônico (forma glicuronídeos)
	SULT / sulfotransferases	– Metabolizam muitos substratos endógenos e exógenos (ex.: colesterol e hormônios da tireoide). – Importantes para homeostasia do corpo.	Adição de sulfato
	GST /glutationa-S-transferase	– Fundamental para manutenção das condições celulares em estado reduzido (não reativo). – Pode ocorrer reação não enzimática (elevada quantidade de GST).	Adição de glutationa
	NAT / n-acetiltransferase	– Metabolização de fármacos com grupamento amina aromática ou hidrazina. – Elevado polimorfismo: NAT1 (rápida) e NAT2 (lenta).	Adição de acetila

	MT / metiltransferase	– Quatro tipos: a) COMT b) POMT c) TPMT d) TMT – Cada uma delas possui função catalítica específica.	Adição de metila
Outras enzimas	Álcool-desidrogenase	– Há polimorfismo. – Sofre inibição.	Redução de alcoóis
	Aldeído desidrogenase	– Há polimorfismo. – Sofre inibição.	Redução de aldeídos

5. Localização das enzimas:

a. Trato gastrointestinal: fármacos administrados por vias que se processam por este trato (ex.: via oral) são mais metabolizáveis.

b. Fígado: após a absorção por via oral, o fármaco é encaminhado ao fígado pela circulação entero-hepática.

Processos "a" e "b": constituem o metabolismo de primeira passagem.

c. Mucosas nasais.

d. Pulmão.

Processos "c" e "d": desempenham importante função do metabolismo de primeira passagem de poluentes atmosféricos e/ou fármacos administrados como aerossóis.

6. Processo de metabolização: ocorre dissolução do fármaco lipofílico na bicamada lipídica (comumente os hepatócitos). O Retículo Endoplasmático libera as enzimas de metabolização. Após a fase 1 o metabólito é conjugado na membrana celular. Posteriormente é:

a. transportado para fora da célula e adentra a corrente sanguínea;

b. transportado através de canalículos biliares e levado até a bile para eliminação intestinal.

7. Indução metabólica: ativação da transcrição e indução da expressão dos genes que codificam enzimas metabolizadoras de fármacos, podendo ocorrer:

   a. Perda de eficácia: autoindução do metabolismo.

   b. Interações farmacológicas: indução do metabolismo de outros fármacos (indução de CYP e transportadores).

CAPÍTULO 6 Excreção

1. Conceito: eliminação do fármaco do organismo.
2. Fármacos excretados:
   a. Inalterados.
   b. Convertidos em metabólitos.
3. Características dos fármacos excretados: devem ser hidrossolúveis (exceção para excreção pulmonar, melhor processada com fármacos lipossolúveis). Compostos lipossolúveis devem ser metabolizados em compostos mais hidrossolúveis para serem eliminados.
4. Tipos de excreção:

RENAL	– Mais importante. – Excreção na urina.
FECAL	– Substâncias não absorvidas após ingestão oral. – Metabólitos excretados na bile. – Metabólitos secretados diretamente no trato intestinal e que não foram reabsorvidos.

LEITE MATERNO	– Vários metabólitos são excretados por esta via. – Risco para o lactante.
PULMONAR	– Importante para gases anestésicos.
SUOR, SALIVA, CABELO, UNHAS E OUTRAS	– Menos comuns. – Normalmente decorrente de quantidades maiores de metabólitos ou fármacos.

5. Excreção renal: envolve três processos diferentes:

a. Filtração glomerular – influencia a quantidade de fármaco que chega à luz tubular (depende da taxa de ligação a proteínas).

b. Secreção tubular – mediada por carreadores que adicionam o fármaco à luz tubular (ex.: Glicoproteína P e proteína tipo 2/MRP2) – envolve processo de resistência.

c. Reabsorção tubular passiva – ocorre nos túbulos proximais e distais. Reabsorção das formas não ionizadas de ácidos e bases (depende do pH urinário).

As alterações do pH urinário (sejam elas induzidas ou não) podem responder pela:

I. Instalação de resistência a uma droga (cuja eliminação é aumentada obrigando doses maiores).

II. Intensificação dos efeitos (diminuindo a eliminação e tornando a droga mais disponível – aumento de reabsorção).

III. Tratamento de intoxicações (aumentando a excreção de um agente tóxico – diminuindo a biodisponibilidade).

CAPÍTULO 7 FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

1. Conceito: relaciona os efeitos farmacológicos (benéficos ou nocivos) de um fármaco com a concentração mensurável. É a expressão, por meio de modelos matemáticos, da movimentação da droga pelo corpo. Nem sempre é fácil ou viável.
2. Importância: fornecer dados para que se realizem ajustes nas doses.
3. Parâmetros utilizados:
   a. **Depuração**: medida da eliminação do fármaco. Conceito fundamental para definição posológica. Fornecimento de dados para manutenção da concentração de um fármaco dentro da faixa terapêutica quando se atinge o estado de equilíbrio (estágio em que a taxa de eliminação é igual a taxa de administração).

É o volume de líquido biológico (ex.: sangue) a partir do qual o fármaco poderia ser totalmente removido.

ATENÇÃO				
Enzimas metabólicas e transportadores	Sem saturação	Eliminação do fármaco é linear	Cinética de 1ª Ordem	– A velocidade de eliminação é proporcional à concentração (ex.: quanto mais enzima, mais eliminação). – Depuração constante. – Geralmente é o que ocorre com fármacos.
			Cinética	Fração constante é eliminada por

	Com saturação	Eliminação não linear	de Ordem Zero	unidade de tempo (eliminação independe da concentração).

Obs.: também podem ser empregadas as definições de *Cinética de 2ª Ordem* (a velocidade de eliminação é proporcional ao dobro da concentração) e a *Cinética de Michaelis-Menten* (inicialmente a velocidade é expressa pela cinética de 1ª ordem e posteriormente pela cinética de ordem zero).

A depuração pode ser relacionada a diversos órgãos e é aditiva, formando a depuração sistêmica. Os principais órgãos envolvidos com processos de depuração são o fígado e os rins:

I. Depuração hepática: responsável pela presença do fármaco na bile. A concentração do fármaco no sangue que **sai** do fígado é **baixa**. Limita a depuração do fármaco no sangue.

II. Depuração renal: responsável pela presença do fármaco na urina (ver excreção renal).

b. **Volume de distribuição**: medida do espaço existente no corpo para acumulação do fármaco. Relaciona a quantidade de fármaco no corpo e sua concentração no sangue.

ATENÇÃO 

O volume de distribuição se refere ao volume de líquido necessário para conter todo o fármaco do corpo na mesma concentração medida no sangue.

Não se refere necessariamente a volume fisiológico mensurável e reflete a quantidade de um fármaco presente nos tecidos extravasculares e não no plasma.

DICA 

	Elevada concentração tecidual em comparação com a

Volume de distribuição alto	concentração sanguínea. – Baixa ligação com proteínas plasmáticas e/ou alta ligação em componentes teciduais (ficam sequestrados).
Volume de distribuição baixo	– Baixa concentração tecidual em comparação com a concentração sanguínea. – Alta ligação com proteínas plasmáticas.

É influenciado por fatores como idade, sexo, afinidade com proteínas plasmáticas e teciduais, lipossolubilidade etc.

c. **Tempo de meia-vida**: taxa de remoção do fármaco. Conceito cronológico que se refere ao período de tempo necessário para que a quantidade de fármaco seja reduzida em 50%. Os valores são determinados em intervalos de 2 horas após administração.

DICA	
Diminuição da depuração (ex.: patologias) e inalteração do volume de distribuição	Aumento do tempo de ½ vida.
Diminuição no volume de distribuição (interferência de ligações proteicas sobre o fármaco)	Aumento do tempo de ½ vida.

IMPORTANTE

Indicação do tempo necessário para o estado de equilíbrio*.
Indicação do tempo necessário para remoção de um fármaco.
Medida para avaliar melhor intervalo posológico.

* Estado de equilíbrio (Css): a concentração sanguínea do fármaco tende a aumentar com a administração e diminuir em 50% com a eliminação. Neste sentido, novas administrações do fármaco (ex.: de 8 em 8 horas) poderiam gerar níveis tóxicos do princípio ativo. Desta forma, a vantagem do estado de

equilíbrio é que quando é atingido, o ciclo administração/disponibilidade se repete de forma igual, mantendo a concentração dentro de um nível terapêutico seguro.

O estado de equilíbrio é usualmente atingido após cerca de 4 tempos de ½ vida.

Caso o tempo decorrente para que se atinja as 4 ½ vidas seja demasiado alto para as intenções de um determinado tratamento, poderá ser administrada uma **dose de impregnação** para que se alcance rapidamente a concentração-alvo.

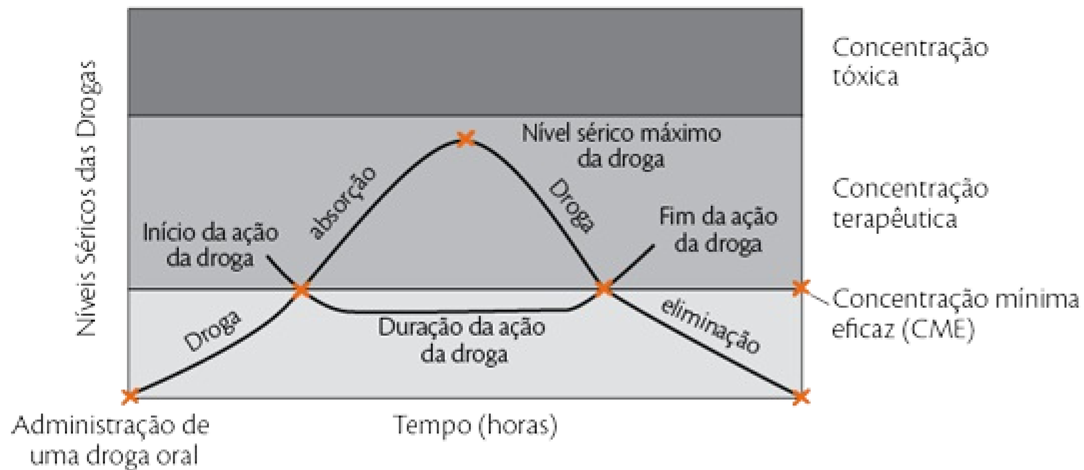
d. **Biodisponibilidade**: fração do fármaco absorvido *sem alterações* para circulação sistêmica.

RESUMINDO	
Depuração	Mede a taxa de eliminação de um fármaco.
Volume de distribuição	Mede o espaço existente no corpo para acumulação do fármaco.
Tempo de meia-vida	Dado cronológico que mede a taxa de remoção de um fármaco.
Biodisponibilidade	Mede a quantidade do fármaco absorvido para a circulação sistêmica sem ocorrência de alterações.

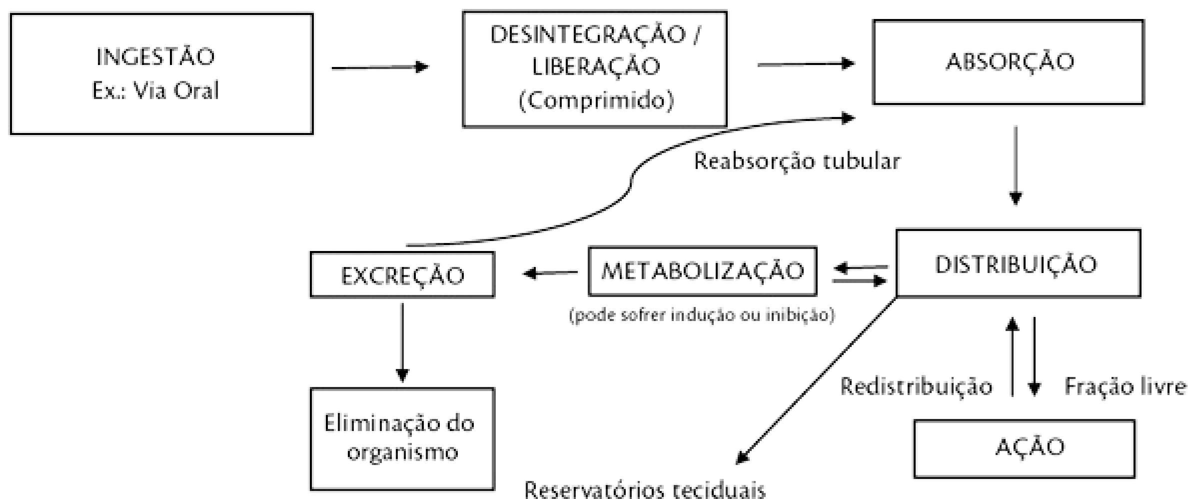
4. Esquema posológico: envolve a intensidade e duração do efeito: o primeiro parâmetro relaciona-se com a concentração acima daquela mínima eficaz (concentração terapêutica), enquanto o segundo se refere ao tempo pelo qual o fármaco fica acima deste valor (horas).

IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS

Adequar a concentração de fármaco a ser ingerida, bem como o intervalo entre as doses, promovendo uso racional de medicamentos e evitando possíveis efeitos tóxicos (concentração tóxica).



RESUMINDO



EXERCÍCIOS

PF – 1997 – CESPE/UnB

01) O volume de distribuição de um medicamento pelo corpo é proporcional ao volume de água do corpo. Errado

02) A eliminação do álcool segue a cinética de ordem zero, na qual a mesma quantidade da substância é eliminada por unidade de tempo. Certo

03) Em geral, tanto a absorção quanto a eliminação de drogas ocorrem conforme uma curva de decréscimo exponencial. Certo

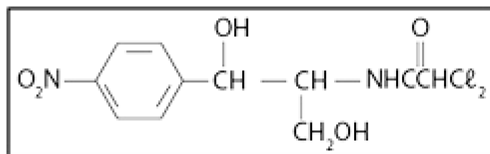
04) A meia-vida biológica de uma droga depende do valor de concentração da substância no plasma. Errado

PF – 2004 – Nacional – CESPE/UnB

05) Não há necessidade de se verificar o conteúdo do estômago de Isaque para avaliar se houve intoxicação por opioide, pois estas drogas são absorvidas somente por via parenteral. Errado

PF – 2004 – Regional – CESPE/UnB

06) Devido à presença do anel aromático, que confere uma baixa polaridade à molécula, a excreção desse composto na urina é desprezível. Errado



Polícia Civil Paraíba – 2008 – CESPE/UnB

07) As moléculas de um fármaco chegam ao sítio por meio de fluxo de massa ou por difusão, sendo que sua natureza química interfere nos dois mecanismos. Errado

08) A albumina plasmática é capaz de se ligar a fármacos com características

ácidas, diminuindo a eliminação destes. Certo

09) O transporte de fármacos mediado por transportadores presentes na superfície celular é um mecanismo importante para todos os fármacos polares. Errado

10) A via de administração não interfere na absorção dos fármacos independente da sua solubilidade lipídica. Errado

11) As moléculas polares dissolvem-se livremente na camada lipídica da membrana celular, difundindo-se rapidamente pelo organismo. Errado

12) Os pró-fármacos são precursores inativos metabolizados em moléculas ativas. Certo

13) A eliminação dos fármacos lipofílicos pela urina ocorre sem que seja necessária a metabolização destes. Errado

14) Os fármacos metabolizados ou conjugados que são eliminados da circulação não podem ser reabsorvidos pelo organismo. Errado

15) A metabolização de fármacos pelas reações de fase I e fase II não pode ser acelerada ou retardada, porque envolve a participação das enzimas P450, cuja produção nas células é constitutiva. Errado

16) Os fármacos absorvidos por qualquer via de administração sofrem a metabolização de primeira passagem ou pré-sistêmica, que reduz sua biodisponibilidade. Errado

Polícia Civil Rondônia (2009) – FUNCAB

17) Para produzir seus efeitos característicos, um fármaco deve estar ligado a proteínas plasmáticas com alta afinidade. Errado

18) Para produzir seus efeitos característicos, um fármaco deve estar armazenado no tecido adiposo pela maior lipofobicidade. Errado

19) Para produzir seus efeitos característicos, um fármaco deve estar mais na

forma ionizada que na forma não ionizada. Errado

20) Para produzir seus efeitos característicos, um fármaco deve estar com menor biodisponibilidade no sítio de ação. Errado

21) Para produzir seus efeitos característicos, um fármaco deve estar em concentrações apropriadas em seus locais de ação. Certo

22) A taxa de liberação e a quantidade de fármaco distribuídas para os tecidos são determinadas pelo volume sistólico, frequência cardíaca e reabsorção glomerular. Errado

23) A taxa de liberação e a quantidade de fármaco distribuídas para os tecidos são determinadas pelo efeito de primeira passagem, transporte carreador e hidrossolubilidade. Errado

24) A taxa de liberação e a quantidade de fármaco distribuídas para os tecidos são determinadas pelo débito cardíaco, fluxo sanguíneo e o volume tecidual. Certo

25) A taxa de liberação e a quantidade de fármaco distribuídas para os tecidos são determinadas pelo volume de distribuição, fração ligada e filtração glomerular. Errado

26) A taxa de liberação e a quantidade de fármaco distribuídas para os tecidos são determinadas pelo fator de biodisponibilidade, forma ionizada e secreção tubular. Errado

Anvisa – 2004 – CESPE/UnB

27) Em geral, a ligação de uma toxina às proteínas plasmáticas favorece seu metabolismo e sua excreção renal por filtração glomerular. Errado

Polícia Civil Acre – 2004 – CESPE/UnB

28) A absorção de uma droga em solução aquosa é maior que em solução

oleosa. Certo

29) A ligação das drogas com as proteínas plasmáticas aumenta a concentração das drogas nos tecidos, inclusive no seu local de ação. Errado

30) As drogas lipossolúveis são, após a filtração pelo glomérulo renal, reabsorvidas por difusão através das células tubulares. Certo

31) As reações químicas relacionadas à biotransformação das drogas são classificadas em reações de fase I e fase II. Certo

32) Biodisponibilidade é conhecida como a quantidade da droga que foi absorvida antes dos processos de metabolização. Errado

33) Vários agentes químicos, após absorvidos, são capazes de se ligar às proteínas plasmáticas e serem acumulados em determinados tecidos, interferindo no metabolismo e na função das células desse tecido. Certo

Polícia Civil Goiás – 2010 – UNIVERSA

34) A transformação metabólica em metabólitos mais hidrossolúveis não é necessária para eliminar do corpo nenhum tipo de droga. Errado

35) O metabolismo hepático não é responsável por depuração ou eliminação de nenhuma droga. Errado

36) As taxas de absorção oral de certas drogas, como benzodiazepínicos, diferem, dependendo de vários fatores, incluindo a lipossolubilidade. Certo

37) A ligação às proteínas plasmáticas em menor ou maior porcentagem é indiferente para a ação de todas as drogas. Errado

38) Toda droga, quando administrada via oral, é convertida na sua forma ativa no estômago. Errado

Polícia Civil Minas Gerais – 2003 – ACADEPOL

39) A biotransformação ocorre em duas fases, sendo a primeira conjugativa e

a segunda de oxirredução e hidrólise. Errado

40) A biotransformação aumenta a lipossolubilidade dos xenobióticos. Errado

41) A biotransformação sempre diminui a o efeito tóxico dos xenobióticos. Errado

42) A biotransformação tem como finalidade principal facilitar a excreção. Certo

43) A biotransformação ocorre exclusivamente nos microssomas hepáticos, no retículo endoplasmático liso dos hepatócitos. Errado

Polícia Civil Pernambuco – 2006 – IPAD

44) A absorção é a passagem do fármaco desde o seu sítio de administração até o plasma. Certo

45) As moléculas neutras são mais prontamente absorvidas através das membranas do que as moléculas carregadas positiva ou negativamente. Certo

46) O coeficiente de partição é uma propriedade que não influencia diretamente na absorção de um fármaco. Errado

47) Na difusão passiva, a passagem do fármaco ocorre através de uma membrana que tem comportamento inerte no tocante ao fato de não participar do processo. Certo

Polícia Civil Roraima – 2003 – CESPE/UnB

48) A farmacocinética é um ramo da farmacologia que investiga a função terapêutica de produtos naturais. Errado

Questões Gerais

Paciente de 23 anos, sexo feminino, foi internada no serviço de emergência, duas horas após a ingestão de 50 comprimidos contendo teofilina (300 mg) em

formulação farmacêutica que retarda a absorção, também denominada de "liberação prolongada" ou *retard*. Encontrava-se acordada, lúcida, orientada, pressão arterial de 130/75 mm Hg, frequência cardíaca de 110 batimentos por minuto, e frequência respiratória de 20 incursões por minuto. As concentrações séricas de teofilina, mensuradas inicialmente, corresponderam a 40 mg/L (níveis terapêuticos de 10 a 20 mg/L). De acordo com cálculos estimativos das concentrações séricas tendo por base a fórmula C (concentração) = S (% princípio ativo) x F (fração biodisponível) x Dose ÷ Vd (volume de distribuição), as concentrações séricas atingiriam valores em torno de 330 mg/L. Considerando o caso acima:

49) Há necessidade de se manter a paciente internada com análises sanguíneas sequenciais até que comecem a diminuir e atingir valores considerados dentro da faixa terapêutica. Errado

50) As concentrações séricas correspondentes aos níveis de pico não têm correlação com a dose administrada, pois trata-se de preparação farmacêutica com absorção retardada. Certo

51) O número de comprimidos ingeridos foi muito elevado, o que pode ter reduzido a absorção reduzindo a respectiva constante (Ka). A eliminação da teofilina estaria ocorrendo de modo concomitante à absorção, portanto, Cmáx (concentração máxima) e AUC (área sob a curva de absorção) são reduzidas. Vômitos são manifestações típicas da intoxicação por teofilina e diminuem sua biodisponibilidade. Errado

52) O tratamento desta paciente com carvão ativado diminui não só a absorção como aumenta a eliminação da teofilina. Hemoperfusão com carvão e hemodiálise também aumentam a eliminação da teofilina. Errado

53) A alta hospitalar não pode ser imediatamente considerada porque as concentrações séricas de teofilina podem continuar a aumentar e atingir as de

pico em 12 a 24 horas. Errado

Um paciente recebe infusão contínua (IV) de pentobarbital por três dias. Interrompe-se a infusão e, mesmo 6 horas após, ele continua dormindo, sob efeito hipnótico. A duração da ação hipnótica para esta substância é de 4 horas. Como explicação farmacocinética (ou toxicocinética) para este fenômeno, podemos afirmar que:

54) Como a duração de ação é de 4 horas, o paciente acordará 20 horas após a interrupção da infusão. Errado

55) Se a meia-vida é de 15 a 48 horas, somente após este período é que o paciente estará acordado. Errado

56) Mesmo interrompendo-se a infusão, o efeito hipnótico deverá durar mais 15 a 48 horas. Errado

57) A via venosa tende a intensificar os efeitos do pentobarbital. Errado

58) A duração do efeito após dose única por via venosa do pentobarbital deve-se à redistribuição do mesmo após a dose. Com a infusão contínua, há o acúmulo e a meia-vida é de 15 a 48 horas. O paciente pode necessitar vários dias para acordar. Certo

Especialista em Saúde do GDF – 2011 – UNIVERSA

59) Em uma reação de ordem zero, a velocidade é determinada pela concentração de, pelo menos, um reagente. Errado

60) Em uma reação de primeira ordem, a velocidade da reação de decomposição de um fármaco independe da concentração dos reagentes. Errado

61) Reações com cinética de ordem zero podem ocorrer em processos localizados nas fronteiras entre duas fases, nas quais a concentração na superfície permanece constante porque os sítios de reação estão saturados. A

velocidade desta reação é constante. Certo

62) Entre as reações de decomposição de fármacos, está a formação de complexos de inclusão com ciclodextrinas. Errado

63) Existem diversos fatores que alteram as reações de decomposição de fármacos. Entretanto, é possível afirmar que o pH não é um fator determinante para as reações de decomposição do tipo hidrólise. Errado

Prefeitura de Palmas/TO – 2005 – UNIVERSA

64) O cleance de creatinina é usado como uma medida de velocidade de filtração glomerular. Certo

65) Os medicamentos que apresentam baixo índice terapêutico são aqueles que os níveis plasmáticos que promovem o efeito terapêutico estão próximos dos níveis plasmáticos que induzem o aparecimento de efeitos tóxicos. Certo

66) Reações de biotransformação transformam os medicamentos em compostos inativos que são eliminados. Em nenhum momento do processo, essas reações são capazes de transformar um fármaco em um composto mais ativo que o original. Errado

67) A absorção de fármaco é aumentada pela sua lipossolubilidade. Certo

68) Na farmacologia, uma das suas atribuições é a formulação de linhas mestras clínicas para o uso seguro e eficaz das drogas na terapia de prevenção de doenças. Certo

PARTE III
Farmacodinâmica

CAPÍTULO 1 Introdução à Farmacodinâmica

1. Definição: estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos promovidos pelos fármacos, bem como seus respectivos mecanismos de ação.
2. Objetivo: fornecer base para utilização terapêutica racional de uma droga e promover o desenvolvimento de agentes terapêuticos novos, mais eficientes, efetivos e eficazes.

IMPORTANTE 

A farmacodinâmica se preocupa com três fatores básicos:
1) O que está acontecendo (efeitos)?
2) Onde está acontecendo (local de ação)?
3) Como está acontencendo (mecanismo de ação)?
Junto com a farmacocinética permite a seleção mais adequada de um fármaco a um determinado tipo de terapia.

3. Conceitos básicos:
   a. Ação: alteração bioquímica e/ou fisiológica resultante da combinação inicial do fármaco no local de ação.

IMPORTANTE 

Para fazer a ação, a droga deve chegar ao tecido alvo.

b. Efeito: é decorrente da ação da droga e representa a alteração final da função biológica.

TIPOS DE AÇÃO (segundo Krantz e Carr)		EFEITO
Estimulação	Aumenta a atividade de células especializadas. Ex.: glândulas sudoríparas	Sudorese
Depressão	Redução seletiva da atividade de células especializadas. Ex.: benzodiazepínicos	Hipnótico
Irritação	Lesão em tecidos, normalmente pouco especializados. Ex.: antraquinonas	Laxativo
Reposição	Reposição de níveis de compostos endógenos Ex.: Insulina	Hipoglicemiante
Citotóxica	Ação tóxica em células invasoras ou cancerígenas. Ex.: taxol	Quimioterápico

4. Variações: tanto a forma de ação quanto os efeitos (tipo e intensidades) são bastante variáveis de indivíduo para indivíduo, assim como de droga para droga. Esta variação decorre de fatores:

a. Cinéticos.

b. Culturais (ex.: religião).

c. Ambientais (ex.: tabagismo e estresse).

d. Genéticos (ex.: idade, peso, enzimas etc.).

e. Dinâmicos.



IMPORTANTE 

A exceção da terapia gênica (moderna), as drogas não criam novas funções no organismo, apenas alteram aquelas preexistentes.

5. Receptor: usualmente descreve o componente do organismo alvo de interação com o fármaco. A maioria é de constituição proteica.

EXEMPLOS DE RECEPTORES	
Proteicos	Receptores de hormônios Fatores de crescimento Fatores de transcrição Neurotransmissores Enzimas Proteínas de transporte Glicoproteínas Proteínas estruturais
Outros	DNA RNA

6. Receptores fisiológicos: proteínas que normalmente atuam como receptores de ligantes endógenos. São especializados para reconhecer e responder a moléculas sinalizadoras com alto grau de seletividade. Muitos fármacos se ligam a estes receptores, razão pela qual também devem possuir seletividade.

a. Agonistas: fármacos que, ao se ligarem a receptores fisiológicos, simulam os efeitos reguladores dos sinalizadores endógenos:

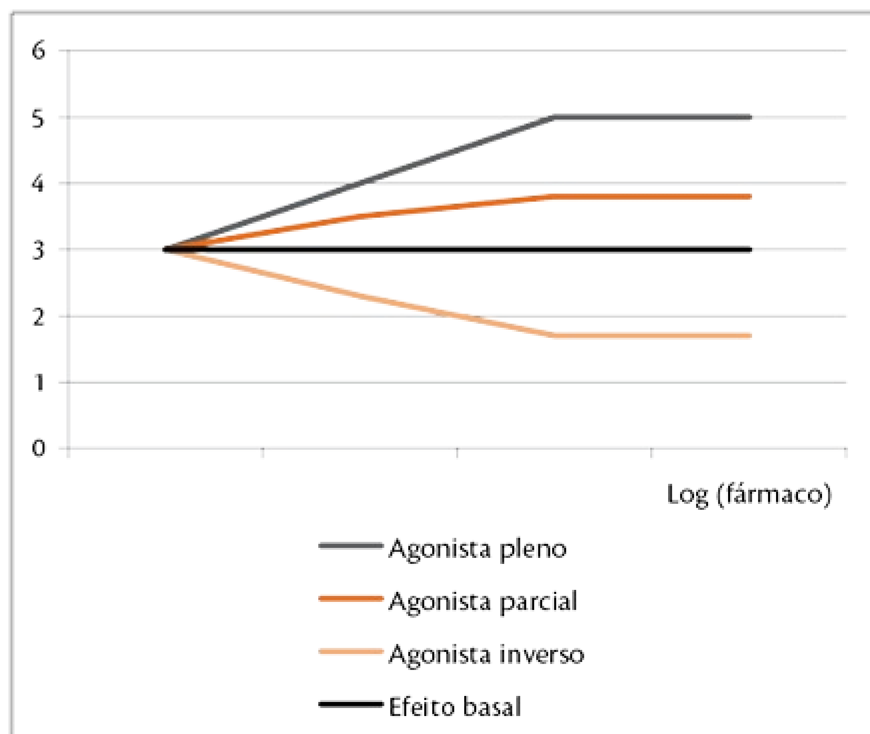
I. Agonista pleno: Corresponde a ligação seletiva à configuração ativa do receptor fisiológico. São totalmente eficazes.

II. Agonista parcial: Assim como no caso do agonista pleno, corresponde à

ligação seletiva à configuração ativa do receptor fisiológico, mas também, embora em menor proporção, à configuração inativa. Portanto, não são totalmente eficazes, independentemente da dose empregada.

III. Agonista inverso: Ocorre ligação à configuração inativa do receptor fisiológico, estabilizando-o nesta posição. Todavia, caso este receptor possua atividade constitutiva agonista independente (resposta basal elevada mesmo na ausência de ligantes), ainda assim produzirá resposta, porém de baixa intensidade.

b. Antagonista: fármacos que se ligam ao receptor, porém não possuem efeito regulador e bloqueiam o acoplamento do agonista endógeno.



Exemplificação (unidades arbitrárias) do comportamento de fármacos agonistas em função da concentração e nível de resposta, tendo como referência um suposto efeito basal do receptor (3).

ATENÇÃO 

O antagonista não provoca resposta inversa como o nome poderia sugerir. Na verdade, a ligação de um antagonista não provoca resposta alguma.

O agonista inverso não provoca resposta "inversa" daquela usualmente atingida com o agonista pleno ou parcial. Na verdade ele "apenas" diminui a intensidade da resposta, abaixo da linha basal.

Caso o receptor não possua atividade constitutiva agonista independente, um agonista inverso ao se ligar a ele o inativará, situação em que se equivale a um antagonista.

7. Local e magnitude de ação: determinados respectivamente pela localização e capacidade funcional dos receptores.

IMPORTANTE 

A localização seletiva da ação farmacológica, por exemplo, na próstata, não depende necessariamente da distribuição seletiva do fármaco (por exemplo, na próstata).

A atuação pode ser DIFUSA, caso o receptor com o qual houver a ligação desempenhe funções comuns a boa parte das células. *Pode ser útil clinicamente, mas também pode representar perigo de efeitos adversos graves.*

Caso o receptor seja encontrado apenas em determinados tipos de células, os efeitos gerados serão mais ESPECÍFICOS. *É o ideal, mas se o receptor for vital uma eventual toxicidade também será mais grave.*

Um fármaco pode possuir ação primária específica e ações secundárias (demais efeitos fisiológicos) difusas.

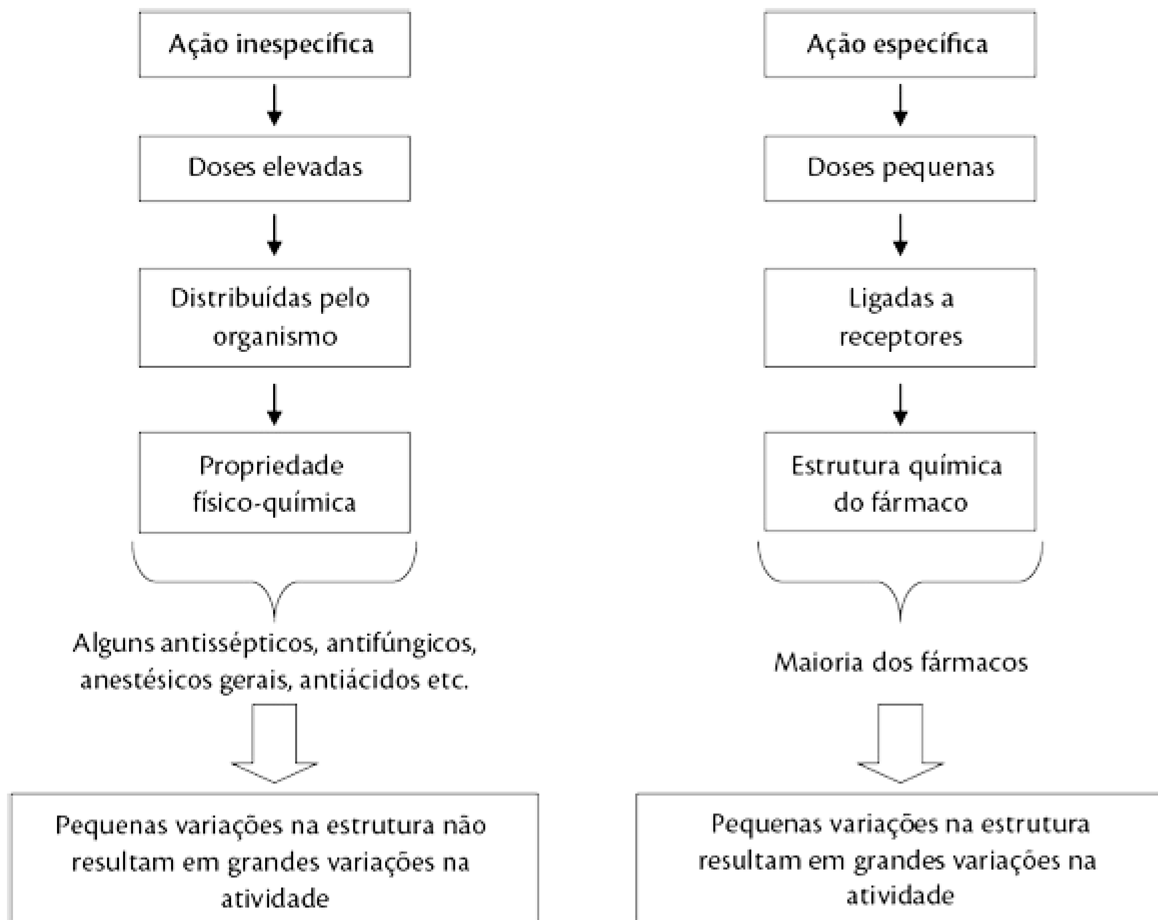
CAPÍTULO 2 MECANISMOS DE AÇÃO DAS DROGAS

1. Conceituação: as drogas podem atuar por meio de duas ações principais:
   a. Inespecífica: desorganização de processos metabólicos em decorrência das propriedades físico-químicas dos fármacos, como grau de ionização,

solubilidade, tensão superficial.

b. Específica: interação com componentes macromoleculares do organismo capaz de lhes modificar funções (receptores e receptores fisiológicos), provocando alterações bioquímicas e fisiológicas. É o principal mecanismo de ação.

Esquema:



Observação: o presente estudo de farmacodinâmica será baseado nas drogas com ação específica, ou seja, que envolvem a interação com um componente macromolecular do organismo (receptor). Eventuais mecanismos de ação inespecífica, quando for o caso, serão descritos de forma pontual a cada droga, estudada em capítulos específicos.

2. Ação específica: atuação sobre receptores e receptores fisiológicos.

Distribui-se em quatro tipos:

a. Ação sobre enzimas.

b. Antagonismo.

c. Ação sobre membranas.

d. Receptores fisiológicos e sistemas efetores.

3. Ação sobre enzimas: ativação, inibição ou reativação:

a. Ativação: por meio do fornecimento de íons que podem interagir com o inibidor enzimático ou diretamente com a enzima, ativando-a. Ainda é possível outra ativação, mediante mecanismo de adaptação (ex.: ativação de *beta-lactamase*).

b. Inibição ou *lesão bioquímica*: pode ser competitiva (mais comum e se dá pelo mesmo substrato – Antimetabólito) ou não competitiva (Depende exclusivamente da concentração do fármaco – Alostérico). Ex.: inibidores de colinesterases. Pode ser:

I. Reversível: equilíbrio entre enzima e fármaco inibidor.

II. Irreversível: a inibição aumenta com o passar do tempo.

c. Reativação: quando um fármaco é capaz de deslocar o inibidor de uma enzima. Ex.: pralidoxima (reativador de colinesterase inativada por anticolinsterásicos).

4. Antagonismo: ver capítulo 4 – Efeitos das drogas

5. Ação sobre membranas:

a. Alteração de estrutura de membrana: modificam a permeabilidade, possibilitando o vazamento de constituintes celulares. Ex.: antifúngicos.

b. Interferindo no sistema de transporte. Ex.: cocaína, bloqueia a recaptação de dopamina.

6. Ação sobre receptores fisiológicos: ver capítulo 3 – Receptores

fisiológicos.

CAPÍTULO 3 RECEPTORES FISIOLÓGICOS

1. Definição: macromoléculas proteicas capazes de reconhecer ligantes endógenos. São especializados.
2. Seletividade: característica que permite maior e melhor interação entre droga e receptor (normalmente envolve três ou mais pontos de ligação), determinando a amplitude das aplicações clínicas de um fármaco, bem como a margem de segurança entre efeitos desejados e indesejados.

FATORES QUE INFLUENCIAM NO GRAU DE SELETIVIDADE
Tamanho e forma da molécula. Tamanho dos grupamentos substituintes. Espécies e graus de carga iônica. Capacidade de formar ligações covalentes, hidrogênicas, van der Waals. Estereoquímica.

IMPORTÂNCIA DA SELETIVIDADE
Melhoria da seletividade farmacodinâmica quando os efeitos terapêuticos forem diferentes dos tóxicos. Aumento da seletividade farmacocinética de distribuição para o alvo desejado.

Nenhuma droga é completamente específica a um tipo de receptor, sendo capaz de agir exclusivamente em apenas um tipo de célula ou tecido, porém todas devem possuir certo grau de seletividade. A farmacodinâmica moderna tem como um dos pilares a busca pela melhoria da seletividade. Neste sentido, a biologia molecular em muito tem contribuído, na medida em que possibilita

o isolamento, purificação e clonagem de receptores e subtipos de receptores, gerando informações fundamentais para o desenvolvimento de novas drogas, cada vez mais específicas.

3. Função dos receptores:
   a. Ligação a um ligante (domínio de ligação).
   b. Propagação de uma resposta (domínio efetor).
4. Ação reguladora de receptores:
   a. Diretamente sobre o alvo celular (proteína efetora) – *sistema receptor/efetor.*
   b. Transmitida por moléculas sinalizadoras intermediárias (transdutores) – *via de transdução de sinais.*

IMPORTANTE 

Em que pese a definição dada ao sistema receptor/efetor, usualmente a proteína efetora celular proximal não é o alvo fisiológico final. Ela apenas transporta, gera ou degrada metabólito pequeno ou íon conhecido como SEGUNDO MENSAGEIRO.

O segundo mensageiro pode se difundir nas proximidades de seu local de ligação e transferir a informação para vários alvos que podem responder simultaneamente ao estímulo gerado por uma única molécula agonista → *amplificação dos sinais.*

Os receptores também possuem ação *catalítica*, ou seja, são integradores de informação, coordenando sinais gerados por vários ligantes com as atividades metabólicas das células.

Ex.: ligação de agonista a canal iônico → permite a passagem de milhões de íons pelo canal a cada segundo.

5. Classificação: em superfamílias. Baseado em semelhanças quanto a mecanismos de ação e estruturas moleculares (são avaliados os domínios de ligação e efetores, bem como atividade reguladora do receptor).
   a. <u>Receptores enzimáticos</u>: com atividade enzimática intrínseca. São

receptores metabotrópicos (ação mais lenta):

I. Definição: proteinoquinases da superfície celular.

II. Ação: Fosforilação de proteínas efetoras (normalmente resíduos de tirosina e eventualmente serina e treonina) presentes na superfície interna da membrana plasmática.

III. Estrutura:

1. *Proteionoquinases:* em geral, um domínio de ligação do agonista (superfície extracelular), um elemento de ligação que atravessa membrana e um domínio enzimático efetor na superfície interna da membrana (proteinoquinase).

2. *Guanililciclases:* sem domínios enzimáticos intracelulares, ao contrário, possuem domínios do tipo guanilicilcase, a qual sintetiza GMPc (segundo mensageiro) que, por sua vez, ativa a proteinoquinase GMP-dependente (PKG) e modula atividade de outros efetores como as fosfodiesterases dos nucleotídeos cíclicos.

IV. Efeitos: produção de anticoagulantes de ação específica na trombina e no tratamento da hipertensão.

b. Canais iônicos: transmitem sinais por meio de alteração do potencial de membrana ou composição iônica da célula. São receptores ionotrópicos (ação direta/rápida):

I. Definição: canais iônicos seletivos regulados por agonistas (canais iônicos controlados por ligantes ou operados por receptores).

II. Ação: fosforilação de proteínas que controlam a abertura ou fechamento do canal (depende do canal e do tipo de fosforilação). A ligação do agonista pode ser:

1. Diretamente sobre o canal (receptores nicotínicos).

2. Facilitada por uma subunidade separada do canal (benzodiazepínicos).

3. Regulada por outras respostas oriundas de outros receptores (proteionoquinases ativadas por receptor acoplado à proteína G).

III. Estrutura: Proteínas formadas por várias unidades que atravessam a membrana plasmática por várias vezes e com tal simetria que formam "paredes".

IV. Tipos:

1. Receptor colinérgico nicotínico.
2. Receptor GABAa.
3. Receptores de glutamato.
4. Receptor do aspartado.
5. Receptor da glicina.

V. Efeitos: permitem ou impedem a passagem de íons que atuam na propagação do potencial de ação.

ATENÇÃO 

Canais iônicos são diferentes de poros, uma vez que são seletivos enquanto que aqueles não, permitindo a passagem de qualquer substância que tenha peso molecular compatível com sua abertura.

c. Receptores acoplados à proteína G (GPCR): superfamília numerosa (é a que mais responde pela ação dos fármacos). São receptores metabotrópicos (ação lenta).

I. Definição: receptores constituídos por proteínas heterotriméricas acopladas a proteína G, as quais são transdutoras de sinais, transmitindo a informação para várias moléculas efetoras.

II. Estrutura:

1. Receptor: heptaelicoidal, estendendo-se de um lado a outro da

membrana.

2. Proteína G: constituída por duas subunidades:

1. Subunidade *alfa*: local de ligação ao GTP e responsável pelo reconhecimento tanto do receptor quanto do efetor.
2. Dímero das subunidades *beta e gama*: responsável pela localização do receptor na membrana e sinalização direta, por exemplo, de canais de potássio.

III. Sistemas efetores utilizados:

1. Adenilciclase.
2. Fosfolipase C.
3. Fosfodiesterase.
4. Canais iônicos de membrana plasmática seletivos ao cálcio e potássio.

IV. Ação: a proteína G é ativada em sua subunidade *alfa* mediante a ligação de uma molécula de GTP. A conformação da subunidade *alfa* ativa é capaz de regular sistemas efetores e também de liberar o dímero G*beta/gama* para regular outros sistemas efetores. Ao ocorrer hidrólise do GTP da fração G*alfa*, convertendo-se em GDP o sistema volta ao estado basal (término da ação).

V. Tipos:

1. Receptor de aminas biogênicas.
2. Receptor de eiocosanoides.
3. Receptores de moléculas sinalizadoras lipídicas.
4. Receptor de hormônios peptídicos.
5. Receptor da opioides.
6. Receptor GABA.
7. Receptor de vários ligantes peptídicos e proteicos.

VI. Efeitos: regulação versátil da função celular.

d. Fatores de transcrição:

I. Definição: proteínas solúveis de ligação ao DNA. São receptores metabotrópicos (ação lenta).

II. Estrutura: formam hetero ou homodímeros com proteínas celulares homólogas.

III. Sistemas efetores utilizados: locais reguladores do DNA específicos de cada receptor.

IV. Ação: regulação da transcrição de genes específicos.

V. Tipos:

1. Receptores de esteroides.
2. Receptores de hormônios tireoidianos.
3. Receptores de vitamina D.
4. Receptores de retinoides.

VI. Efeitos: diferenciação celular, entre outros.

RESUMINDO		
Categoria	**Tipos**	**Sistema efetor**
Enzimáticos		– Proteionoquinases – Guanililciclase
Canais iônicos	– Colinérgico – nicotínico – GABAa – Glutamato – Aspartato – Glicina	– Ação direta – Ação facilitada – Ação mediada por proteína G
	– Aminas	

Acoplados a proteína G	biogênicas – Eiocosanoides – Sinalizadores lipídicos – Hormônios peptídicos – Opioides – GABA – Outros	– Adenilciclase – Fosfolipase C – Fosfodiesterase – Canais iônicos seletivos a cálcio e potássio
Fatores de Transcrição	– Esteroides – Hormônios tireoidianos – Vitamina D – Retinoides	– Locais de regulação do DNA

6. Segundos mensageiros: moléculas responsáveis pelo início da sinalização celular mediante vias bioquímicas específicas.

7. Tipos:
   a. AMP cíclico.
   b. GMP cíclico.
   c. ADP cíclico-ribose.
   d. Cálcio.
   e. Fosfatos de inositol.
   f. Diacilglicerol.
   g. Óxido nítrico.

Os segundos mensageiros podem influenciar diretamente uns aos outros (modificação no metabolismo) e indiretamente por meio do compartilhamento de alvos celulares.

ESQUEMA (2º mensageiros principais)			

2º mensageiro	Síntese	Ação	Efeitos
AMPc	Regulada pela adenilciclase (GPCR). – Gs (estimula síntese). – Gi (inibe síntese).	Ativação de proteinoquinase A (PKA).	– Fosforilação de alvos fisiológicos terminais, proteionoquinases e proteínas reguladoras de diversas vias de sinalização (expressão dos genes e processos celulares agudos). – Atuam em canais catiônicos da membrana plasmática.
GMPc	Regulado pela Guanililciclase.	Ativação de proteionoquinse G (PKG).	– Modulação da atividade plaquetária. – Regulação da contração de músculos lisos. – Também atuam em canais catiônicos da membrana plasmática.
CÁLCIO	– Canais de membrana plasmática regulados por proteína G. – Potencial de membrana. – Potássio. – Próprio cálcio. – Canais que respondem ao IP3.	Propagam sinais por meio de enzimas metabólicas, proteinoquinases, proteínas reguladoras da ligação ao cálcio (calmodulina).	– Exocitose de neurotransmissores. – Contração muscular.

8. Regulação de receptores: controle corporal da síntese e decomposição do

receptor. Regula a receptividade pós-sináptica dos neurônios.

MECANISMOS DE REGULAÇÃO
Modificação covalente Combinação com outras proteínas Relocalização intracelular
ORIGEM DOS ESTÍMULOS DE REGULAÇÃO
Outros receptores (direta ou indiretamente) Autorregulação (retroalimentação)

a. Dessensibilização:

I. Conceito: inacessibilidade transitória ao agonista e/ou menor quantidade de receptores sintetizados e disponíveis na superfície celular.

II. Causa: estímulos sucessivos promovidos por agonistas (excesso crônico de agonistas). Também identificada como adaptação, refratariedade ou hiporregulação.

III. Efeito: gera efeito subsequente atenuado → *taquifilaxia.*

EXEMPLO
Fosforilação de GPCR por quinases específicas – GPK, facilitando ação de *arrestinas* (desacoplam a proteína G) e *clatrinas* (sequestram o receptor – interiorização).

b. Hipersensibilização:

I. Conceito: aumento da síntese e do recrutamento de receptores.

II. Causa: redução crônica da estimulação dos receptores (deficiência do agonista ou bloqueio prolongado).

III. Efeito: aumento no número de receptores e pronunciamento dos efeitos.

EXEMPLO
Administração prolongada de drogas inibitórias ou antagonistas (ex.: beta-bloqueadores).

9. Doenças resultantes da disfunção dos receptores: alteração dos receptores e sistemas efetores. Ex.: miastenia *gravia* (destruição autoimune de receptores colinérgicos nicotrínicos).

CAPÍTULO 4 Efeitos das drogas

1. Tipos de efeitos/respostas: podem ser classificados em quatro tipos:

a. Benéficos ou terapêuticos: quando se obtém o efeito terapêutico desejado. Ex.: alívio da dor de cabeça pelo emprego de analgésicos.

b. Adversos ou colaterais ou tóxicos: quando o efeito obtido é prejudicial ao organismo. Podem ser de dois tipos principais:

I. Previsíveis: ocorrem em pacientes normais e são decorrentes de características conhecidas das drogas (das quais nada se pode fazer) ou derivam de erros do paciente. Dividem-se em:

1. Superdose: elevação da concentração sistêmica da droga. Ocasionado por dosagem excessiva ou por anormalidade na cinética da droga.

2. Colaterais: mais frequentes e podem ocorrer após o uso normal de um fármaco. Embora previsíveis, são inevitáveis. Podem ser:

a. Imediatos: ocorrem logo após a administração. Ex.: sonolência após o emprego de anti-histamínicos.

b. Retardados: ocorrem muito após a administração. São perigosos. Ex.: ações carcinogênicas.

3. Secundários ou indiretos: consequência da ação farmacológica primária da droga ou de uma doença:

a. Droga: resistência bacteriana causada por antibióticos.

b. Doença: reação de determinadas bactérias ou uso de antibióticos (liberação de toxinas).

4. Interações medicamentosas: decorrentes de interação com outras drogas, alimentos, substâncias químicas e ambiente, os quais usualmente alteram a farmacocinética do fármaco. Pode ser útil ou nociva.

II. Imprevisíveis: referentes à característica individual do paciente (usualmente de cunho genético). Muitas não podem ser previstas. Dividem-se em:

1. Intolerância: possivelmente de ordem genética. Envolve pacientes que se situam nos extremos da curva dose-resposta. Ex.: pacientes mais sensíveis aos efeitos colaterais de determinados medicamentos.

2. Idiossincrasia: referente à farmacogenética. Resposta inesperada que difere da alergia.

3. Reações alérgicas: não se relacionam com a ação farmacológica da droga. Baseiam-se em reações imunológicas.

c. Respostas ausentes ou fracas: falta de resposta satisfatória. Dividem-se em:

I. Atenuação: perda parcial dos efeitos farmacodinâmicos.

II. Resistência adquirida: falta total de resposta causada por exposição prévia. Ex.: antibióticos.

III. Tolerância: necessidade de se aumentarem as doses para se obter os mesmos efeitos anteriores. Divide-se em:

1. Inata: geneticamente determinada.

2. Adquirida:

a. Apreendida:

i. Comportamental: referente a mecanismos compensatórios decorrentes de habilidades adquiridas por experiências repetidas. Ex.: embriaguez.

ii. Condicionada: decorrente de estímulos ambientais como imagens, cheiros ou situações que preparam o corpo para chegada da droga.

b. Farmacodinâmica: alterações adaptativas do organismo. Envolve a densidade de receptores nas membranas.

c. Farmacocinética (metabólica): decorrente da indução de sistemas enzimáticos ou de fatores de excreção que diminuem a concentração sanguínea da droga.

d. Aguda: desenvolvimento rápido após algumas doses – *taquifilaxia.*

e. Sensibilização ou tolerância reversa (situação de exceção): aumento da resposta com a repetição da mesma dose. Ex.: cocaína (aumenta a liberação de dopamina e efeitos psicomotores).

f. Tolerância cruzada: quando uma substância de determinada categoria também confere tolerância a outra substância da mesma categoria. Pode ser usada em tratamentos de desintoxicação. Ex.: opiáceos (metadona tem tolerância cruzada com morfina e heroína).

d. Combinados: administração de duas ou mais drogas simultaneamente ou em intervalo de tempo bastante curto. Dividem-se em:

I. Sinergismo: ação na mesma direção, situação em que uma das drogas facilita ou aumenta a ação da outra. Pode ser dividido em:

1. Aditivo: os efeitos apenas se somam. Ex.: analgésico + antipirético.

2. Supra-aditivo ou potenciador: o efeito da associação é maior do que os individuais dos componentes. Ex.: colinérgicos como acetilcolina + fisostigmina.

II. Antagonismo: quando uma droga reduz ou inibe a ação da outra. Pode ser dividido em:

1. Físico: relacionado à propriedade física da droga. Ex.: carvão ativo que adsorve tóxicos.
2. Químico: quando duas drogas reagem quimicamente formando produtos inativos. Ex.: taninos + alcaloides.
3. Funcional: quando dois agonistas manifestam efeitos opostos ainda que agindo sobre o mesmo sistema celular. Ex.: histamina e isoprenalina (brônquios).
4. Fisiológico: quando dois agonistas manifestam efeitos opostos, atuando em sistemas celulares distintos. Ex.: insulina e glucagon.
5. Farmacológico: mediado entre agonista e antagonista, este último impedindo ou inibindo o efeito do primeiro. Pode ser competitivo ou não competitivo. Ex.: morfina e naloxona.
6. Metabólico: o antagonista é análogo estrutural do metabólito inibindo sua ação.

CLASSIFICAÇÃO DOS EFEITOS PROVOCADOS PELAS DROGAS (				
Tipo	**Característica**	**Subtipos**		
Benéfico ou terapêutico	Efeito terapêutico desejado	Não se aplica		
Adversos,	Efeito clínico indesejado e	Previsíveis	Superdose	
			Colaterais	Imediat
				Retarda
			Secundários	Relacio

colaterais ou tóxicos	por vezes nocivo			Relacio	
			Interação medicamentosa		
		Imprevisíveis	Intolerância		
			Idiossincrática		
			Alérgica		
Fracos ou ausentes	Diminuição ou redução da resposta satisfatória	Atenuação			
		Resistência adquirida			
		Tolerância	Inata		
			Adquirida	Apreendida	
				Dinâmica	
				Cinética	
				Aguda	
				Reversa	
				Cruzada	
Combinados	Quando se administram duas ou mais drogas concomitante-mente ou em intervalos	Indiferença			
		Sinergismo		Aditivo	
				Supra-aditivo o	
		Antagonismo		Físico	
				Químico	

	curtos		Funcional
			Fisiológico
			Farmacológico
			Metabólico

ATENÇÃO 

Não confundir antagonista com antagonismo: o primeiro é relacionada à característica da ligação de um fármaco em determinado receptor, de forma a não gerar qualquer resposta; o segundo é uma classificação de efeitos em direções diferentes quando da interação entre drogas.

CAPÍTULO 5 QUANTIFICAÇÃO DA INTERAÇÃO FÁRMACO-RECEPTOR

1. Teoria da ocupação dos receptores: a resposta é originária da ocupação do receptor por um fármaco (segue a lei da ação das massas).
2. Farmacologia dos receptores: é representada pela *curva dose-resposta*, que é a relação entre efeito observado e concentração no compartimento receptor.

a. Conceitos:

I. Resposta: cascata bioquímica e fisiológica decorrente da interação entre droga e receptor.

II. Dose: quantidade adequada de uma droga que é necessária para produzir certo grau de resposta. É determinada em termos da resposta escolhida:

1. Dose padrão: dose adequada à maioria dos pacientes.

2. Dose mediana eficaz ou meia concentração eficaz máxima (DE50 ou EC50): dose necessária para produzir determinada intensidade de efeito em 50% dos indivíduos testados.
3. Dose letal 50 (DL50): quando o efeito observado é a morte de 50% dos animais testados.

III. Curva dose-resposta: relação entre dose administrada e efeito biológico observado. Pode ser representada em função da concentração do fármaco (hipérbole) ou em função do logarítimo da concentração do fármaco (sigmoide – possui região intermediária que se aproxima mais da linearidade permitindo a obtenção do ponto médio – DL50).

IV. Potência: relacionada com a quantidade de droga necessária para gerar resposta:

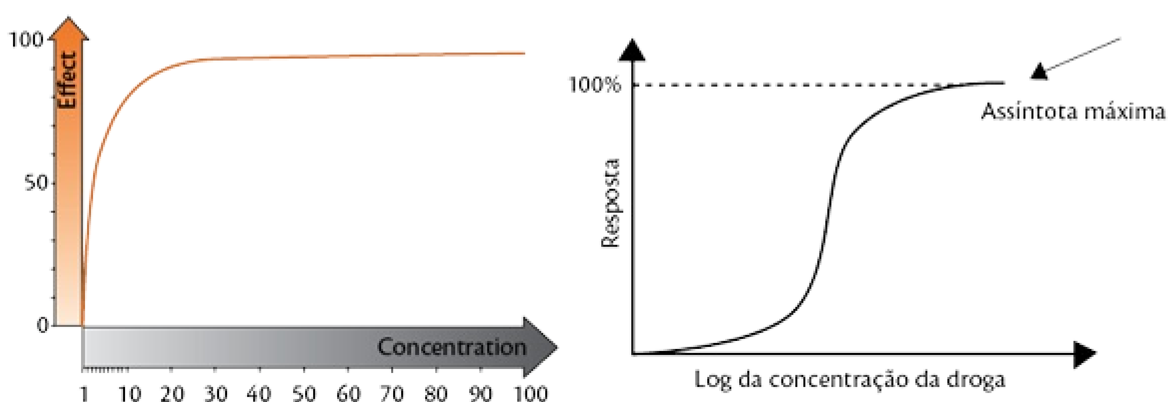
1. Fármacos potentes: alta afinidade pelo receptor. Mesmo em baixas concentrações são capazes de produzir resposta após ligação a uma quantidade crítica de determinado receptor.
2. Fármacos menos potentes: menor afinidade pelo receptor. Exigem quantidades maiores de substância para provocar resposta.

V. Eficácia: relacionada com a intensidade da resposta. É uma propriedade intrínseca a determinado fármaco e que determina o grau de ação agonista:

1. Agonista pleno: grande eficácia.
2. Agonista parcial: pouca eficácia.

DICA		
POTÊNCIA	**QUANTIDADE** de droga necessária para fazer efeito	No gráfico, avaliar o eixo das abscissas (x) – *dose*
EFICÁCIA	**INTENSIDADE** do efeito	No gráfico, avaliar o eixo das ordenadas (y)

EXEMPLO		
Efeito analgésico da droga "X" obtido com 10 mg	Efeito analgésico da droga "Y" obtido com 100 mg	Então: droga "X" é 10 vezes mais potente que droga "Y"
A intensidade do efeito analgésico da droga "X" é alta	A intensidade do efeito analgésico da droga "Y" é alta	Então: a droga "X" e a droga "Y" possuem a mesma eficácia



Modelos de curvas dose-resposta: a primeira baseada na concentração (hipérbole) a segunda baseada no logarítimo da concentração (sigmoide). Este segundo modelo é mais adequado aos estudos, pois permite melhor análise das variações (melhor distribuição dos dados e linearidade).

VI. Janela terapêutica: intervalo entre concentrações plasmáticas ou entre as doses de drogas em que se situam os efeitos ótimos da substância, ou seja, abaixo da qual a droga não promoverá resposta satisfatória e acima da qual a mesma droga poderá produzir respostas nocivas.

VII. Índice terapêutico: expressão matemática da janela terapêutica que indica a margem de segurança de determinada droga. É calculado como o quociente da dose letal 50 (DL50) pela concentração efetiva média (CE50). Quanto maior o índice terapêutico, maior é a segurança da droga.

3. Quantificação do agonismo: baseado na determinação da meia concentração

eficaz máxima (EC50). Método de avaliação da capacidade de diferentes agonistas induzirem resposta em um sistema experimental e prever atividade comparável em outro sistema. Quando dois agonistas alvos de comparação possuem eficácias diferentes, a comparação das assíntotas máximas é a melhor forma de analisá-los (pois é relacionada exclusivamente à eficácia).

4. Quantificação do antagonismo e potencialização:

a. Antagonismo competitivo:

I. Quando um *antagonista* compete com o agonista pelos locais de ligação em um mesmo receptor. Gera desvio proporcional à direita na curva de dose-resposta do agonista sem, no entanto, qualquer alteração na resposta máxima. A magnitude do desvio depende da concentração do antagonista e da afinidade com o receptor. É conhecido como antagonismo competitivo direto.

II. Quando um *agonista parcial* compete com *agonista total* pelos locais de ligação no receptor. Gera desvio proporcional à direita na curva dose-respota do agonista. Neste caso, todavia, o deslocamento é finito, limitado à atividade intrínseca do agonista parcial.

b. Antagonismo não competitivo:

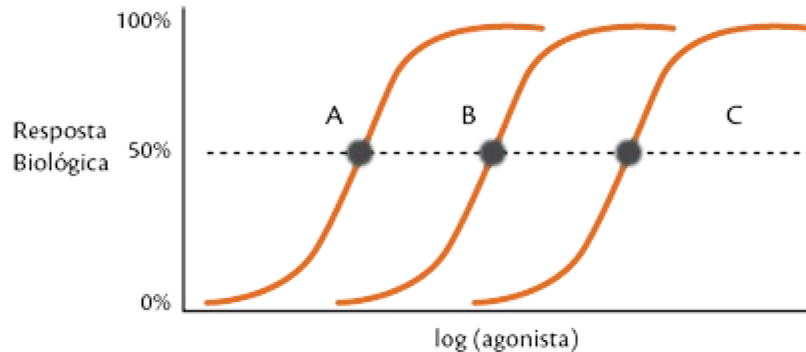
I. Quando o antagonista compete com o agonista pelo mesmo local de ligação no receptor, *porém de forma irreversível ou pseudoirreversível (lenta dissociação)*. Gera desvio da curva dose-resposta à direita **com redução da resposta máxima**.

II. Quando o antagonista se liga em regiões alostéricas do mesmo receptor diminuindo a afinidade deste com o agonista. É saturável e gera desvio da curva dose-resposta à direita **com redução da resposta máxima**.

c. Potencialização: quando um fármaco se liga em regiões alostéricas do receptor intensificando a resposta de um agonista. É saturável e gera

deslocamento da curva dose-resposta à esquerda.

RESUMINDO			
Tipo de antagonismo	**Quem faz**	**Onde faz**	**Características da curva**
Competitivo	Antagonista x agonista	No mesmo local do receptor (antagonismo direto)	– deslocamento à direita – Não altera resposta máxima (não achata a curva)
	Agonista pleno x agonista parcial	No mesmo local do receptor	– deslocamento à direita – é finito, limitado pelo agonista parcial
Não competitivo	Antagonista x agonista	No mesmo local do receptor, porém o antagonista se liga de forma irreversível ou pseudoirreversível	– deslocamento à direita – Altera resposta máxima (achata a curva)
		Em locais diferentes do mesmo receptor (alostérico)	– deslocamento à direita – Altera resposta máxima (achata a curva) – é saturável
Potencialização	ligante x agonista	Em locais diferentes do mesmo receptor (alostérico)	– deslocamento à esquerda



Exemplo de curva dose-resposta referente a antagonismo competitivo, com deslocamento da curva para a direita, onde:

A – 1x antagonista

B – 5x antagonista

C – 10x antagonista

Percebe-se que a curva não se achata neste tipo de antagonismo, apenas se exige mais concentração do agonista para manutenção da resposta.

EXERCÍCIOS

PF – 1997 – CESPE/UnB

01) A resposta a uma substância não depende exclusivamente do número de receptores ocupados, mas sim da proporção de combinações substância-receptor. Certo

02) A substância que possui afinidade e atividade intrínseca por um receptor é chamada de agonista. Certo

03) A potência de uma droga é determinada pelo seu efeito máximo ou teto de atividade. Errado

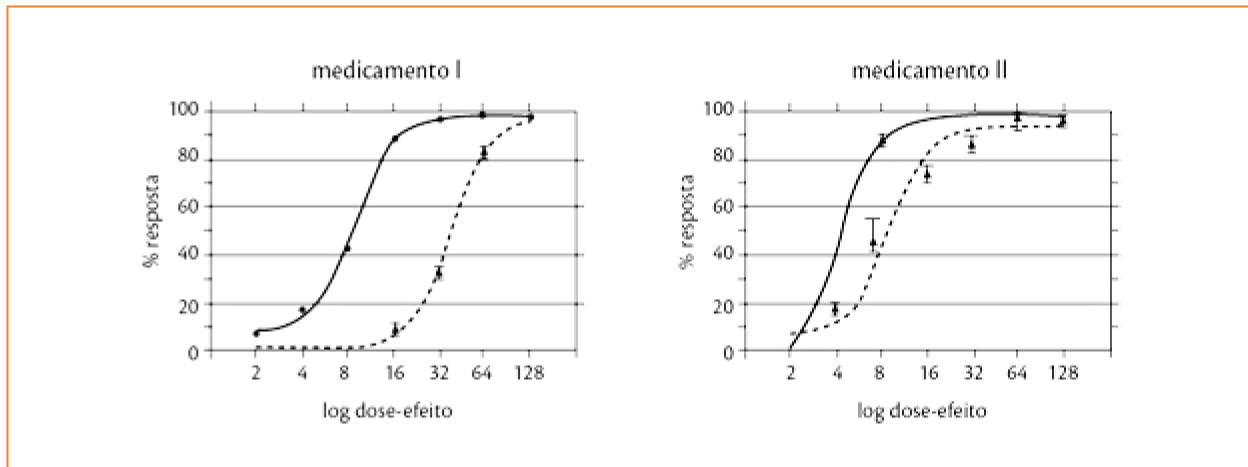
04) Atropina compete com a acetilcolina pelo mesmo receptor, o que produz aumento na eficácia. Errado

05) A droga pode atuar como um agonista, impedindo a liberação do

transmissor pela vesícula sináptica. Errado

06) Algumas drogas servem como agonistas e ligam-se aos receptores impedindo a substância transmissora de exercer o seu efeito. Errado

PF – 2001 – CESPE/UnB



07) Considerando somente o índice terapêutico, conclui-se que o medicamento I é melhor que o medicamento II. Certo

08) Os medicamentos I e II apresentam eficácia semelhante. Certo

09) O medicamento II é mais potente e induz ao estado anestésico mais facilmente que o medicamento I; no entanto, apresenta chances maiores de apresentar efeitos colaterais e intoxicação. Certo

PF – 2004 – Regional – CESPE/UnB

10) A diminuição do índice terapêutico do etanol em indivíduos com tolerância aumenta a faixa de segurança do uso do álcool. Errado

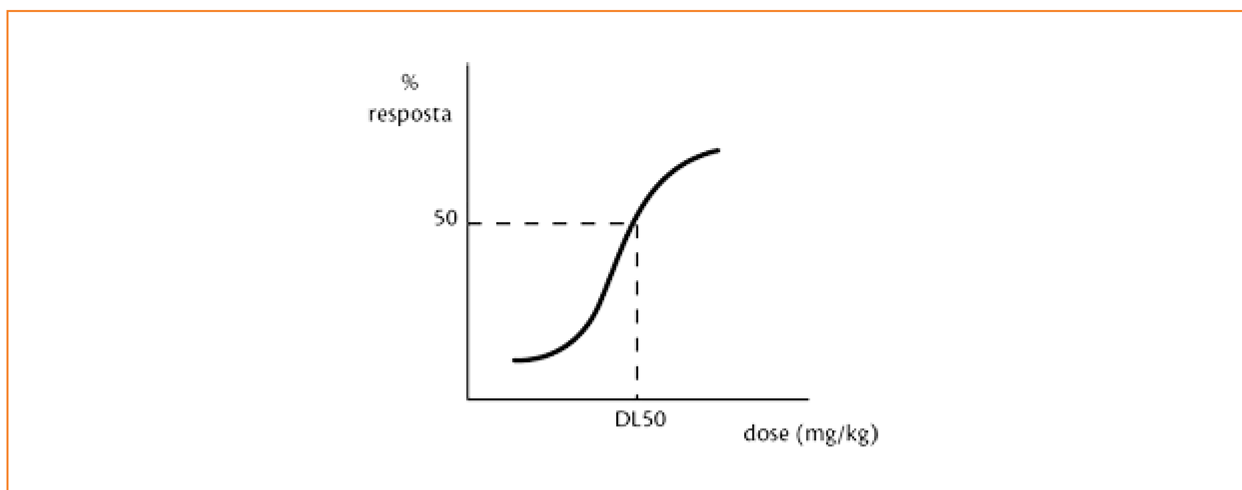
Polícia Civil Paraíba – 2008 – CESPE/UnB

11) Os fármacos, para apresentarem alta potência terapêutica, devem possuir alta afinidade pelos receptores celulares. Certo

12) Os fármacos em alta concentração no tecido-alvo são capazes de gerar diferentes efeitos celulares, e estes são proporcionais ao grau de ocupação dos receptores nas células. Errado

13) A determinação da curva de dose resposta de um fármaco permite comparar a potência de diferentes fármacos que causem efeitos qualitativamente similares. Certo

14) A determinação de uma curva de dose e resposta de um fármaco permite determinar a afinidade do fármaco pelos receptores celulares. Errado



O gráfico acima representa a relação dose/resposta para uma substância hipotética em uma população homogênea, sendo que o efeito medido foi a letalidade. A respeito dessa análise toxicológica, em que DL50 é a dose que causou a morte de 50% dos indivíduos analisados, assinale a opção correta.

15) O termo dose representa a quantidade de substância administrada a um organismo vivo, que é igual à dose absorvida, expressa em unidade de peso corpóreo. Errado

16) A frequência de administração da substância, até se atingir a dose letal, não interfere na determinação da DL50. Errado

17) Para se analisar a toxicidade de uma substância a partir de um gráfico

como aquele acima mostrado, é preciso transformar a curva sigmoide em reta e analisar a sua inclinação, porque ela representa a distância entre a dose tóxica mínima e máxima. Quanto menor for esta distância, menor será a segurança terapêutica da substância. Certo

18) São denominados efeitos quânticos aqueles efeitos observados após a administração de uma determinada substância, que podem ter sua mensuração graduada em porcentagem de ocorrência. Errado

19) Agonistas são substâncias capazes de induzir efeitos máximos nas células-alvo. Certo

20) Tanto as agonistas como os antagonistas apresentam afinidade pelo receptor e são capazes de induzir resposta na célula-alvo. Errado

21) A eficácia de um fármaco é a sua capacidade de provocar alterações celulares responsáveis pelos efeitos farmacológicos observados, a partir da interação com o receptor celular. Errado

22) As substâncias quelantes de metais pesados são consideradas agonistas farmacocinéticos. Errado

23) O antagonista competitivo reversível, apesar de apresentar similaridade química com o agonista, impede totalmente a ação do agonista, independente da concentração do agonista. Errado

Anvisa – 2004 – CESPE/UnB

24) Se um medicamento possui índice terapêutico baixo, isso significa que os níveis plasmáticos para se obter o efeito terapêutico são próximos dos níveis plasmáticos tóxicos. Certo

Pesquisadores de uma indústria farmacêutica, investigando algumas drogas que seriam utilizadas no tratamento da obesidade, selecionaram como alvo farmacológico um receptor que, quando ativado, promove emagrecimento

significativo. Ao final de vários experimentos, eles selecionaram 5 compostos que apresentavam as características mostradas na tabela abaixo, quanto aos valores de concentração plasmática da droga que promove 50% do efeito máximo (ED50) e da constante de dissociação entre a droga e o receptor (*K*D) cujos ensaios *in vitro* identificam a concentração da droga que promove a ocupação de 50% dos receptores. A tabela também mostra o percentual de perda de peso corporal (PC), após 2 meses de tratamento, calculado pelo, em que PCB representa o peso corporal basal e PCF, peso corporal ao final do experimento.

composto	ED_{50} (mol/L)	K_D (mol/L)	PC (%)
LFRAS1	$1,2 \times 10^{-9}$	2×10^{-10}	20
LFRAS2	$1,2 \times 10^{-6}$	2×10^{-7}	10
LFRAS3	$1,2 \times 10^{-8}$	1×10^{-10}	1
LFRAS4	$1,2 \times 10^{-2}$	5×10^{-3}	10
LFRAS5	$9,2 \times 10^{-4}$	1×10^{-1}	1

Em relação a esses compostos e aos conceitos de agonistas e antagonistas, julgue os itens que se seguem.

25) LFRAS1 é 2 vezes mais potente que LFRAS2. Errado

26) A eficácia de LFRAS4 em reduzir o peso corporal é a mesma da de LFRAS2, no entanto, este é mais potente que aquele. Certo

27) É possível que o composto LFRAS3 possa atuar como antagonista do citado receptor. Certo

28) Entre os compostos citados, o que apresenta maior afinidade ao receptor em apreço é o LFRAS5. Errado

29) Antagonistas competitivos bloqueiam o receptor de forma reversível. Assim, o aumento da concentração do agonista diminui a ligação do antagonista e promove uma resposta máxima normal. Certo

Polícia Civil Acre – 2008 – CESPE/UnB

30) A atividade de uma droga depende de características moleculares, tais como sua geometria e a disposição relativa dos átomos na estrutura molecular. Esses aspectos podem determinar a especificidade e a afinidade da droga com o receptor farmacológico. Certo

31) A droga é considerada como agonista quando apresenta afinidade pelo receptor na superfície da célula e bloqueia as atividades intrínsecas dessa célula. Errado

32) A ação das drogas depende da sua interação diretamente com receptores na superfície da célula. Errado

33) A resposta biológica a uma droga é considerada difusa quando os receptores específicos forem amplamente distribuídos pelos tecidos. Certo

Polícia Civil Pernambuco – 2006 – IPAD

34) Ao menos do ponto de vista numérico, as proteínas formam a classe mais importante de receptores de fármacos. Certo

35) Os ácidos nucleicos são importantes receptores de fármacos, especialmente para os quimioterápicos antineoplásicos. Certo

36) As ligações fármaco-receptor podem envolver todos os tipos de interações, exceto ligação covalente. Errado

37) A seletividade do fármaco pelo receptor implica que pequenas modificações na estrutura química do fármaco podem causar profundas alterações nas propriedades farmacológicas. Certo

38) Domínio de ligantes e domínio efetor representam os dois domínios funcionais do receptor. Certo

39) Os fármacos que se ligam aos receptores fisiológicos e mimetizam os efeitos reguladores dos compostos endógenos de sinalização são denominados: agonistas; hormônios; neurotransmissores; simpatomiméticos ou colinérgicos.

40) Em geral, a biotransformação de um fármaco resulta em sua conversão em um ou mais compostos mais hidrossolúveis, mais ionizados. Certo

41) Em geral, após biotransformação, o fármaco torna-se menos tóxico e é excretado mais prontamente. Certo

42) Oxidação, redução, adição e conjugação são as quatro principais reações químicas implicadas no metabolismo dos fármacos. Errado

43) A maioria das reações de oxidação é catalisada por oxidases ligadas ao retículo endoplasmático. Certo

44) A conjugação de fármacos com o ácido glicurônico forma compostos ionizados que são eliminados com facilidade. Certo

45) O principal objetivo do estudo da interação fármaco-receptor é o de compreender e quantificar os efeitos dos fármacos nos sistemas biológicos. Certo

46) A teoria da ocupação dos receptores específicos por fármacos baseia-se na Lei de Ação das Massas. Certo

47) A Lei de Ação das Massas determina que a velocidade de uma reação química é proporcional ao produto das concentrações dos reagentes. Certo

48) O fármaco F se liga ao receptor R para formar um complexo F-R, o sinal proximal a partir do qual é processado pela célula para produzir uma resposta observável. Certo

49) A ocupação do receptor é dada pelo isotermo de adsorção de Langmuir representada por [A]/[A] + Kd. Certo

50) Aquela informação codificada na estrutura química de um fármaco que promove a alteração do receptor quando o fármaco está ligado refere-se à: resposta biológica; afinidade; eficácia; amplitude do sinal ou potência.

51) A potência é uma função mista da afinidade e da eficácia. Certo

52) A potência é controlada pela densidade do receptor e pela eficiência dos mecanismos de estímulo-resposta do tecido. Certo

53) Afinidade e eficácia estão relacionadas com a interação do fármaco com o seu receptor. Certo

54) A potência relativa de dois agonistas de igual eficácia não pode ser medida no mesmo sistema biológico. Errada

55) A medida das razões da potência de agonistas é utilizada para quantificar a capacidade de diferentes agonistas de induzir uma resposta em um sistema de teste e de prever uma atividade comparável em outro. Certo

56) Um antagonista pode se dissociar tão lentamente do receptor a ponto de apresentar uma ação essencialmente irreversível. Certo

57) Concentrações crescentes de um agonista parcial inibem a resposta em nível infinito característico da eficácia intrínseca do fármaco. Errado

58) O antagonista alostérico produz seu efeito se ligando a um local no receptor diferente do local do agonista primário. Certo

59) No caso de um antagonista alostérico, a afinidade do receptor pelo agonista é diminuída pelo antagonista. Certo

60) Os agonistas inversos se ligam seletivamente à forma inativa do receptor e desviam o equilíbrio conformacional em direção ao estado inativo. Certo

61) No antagonismo competitivo simples o fármaco sem eficácia, mas com

afinidade pelo receptor, compete com o agonista pelo local de ação. Certo

62) No antagonismo competitivo simples o padrão característico simples é a produção, dependente da concentração, de um desvio paralelo para a direita da curva de dose-resposta dos agonistas. Certo

63) No antagonismo competitivo simples a magnitude do desvio à direita da curva de dose-resposta depende apenas da concentração do antagonista e de sua afinidade pelo receptor. Certo

64) No antagonismo competitivo não há alteração assintótica máxima da curva de dose-resposta. Certo

65) Quanto maior é o valor do Índice Terapêutico ou da Margem de Segurança de uma substância, menor será o risco de promover intoxicação. Neste contexto, considerando que DE significa dose efetiva ou eficaz e DL dose letal, assinale a alternativa que apresenta as equações matemáticas que calculam, respectivamente, o Índice Terapêutico (I.T.) e a Margem de Segurança (M.S.): I.T. = DL50 ÷ DE10 ; M.S. = DE10 – DE90 ÷ DL10 × 100 / I.T. = DL50 ÷ DE50; M.S. = DL10 – DE90 ÷ DE90 × 100 / I.T. = DE90 ÷ DL10 ; M.S. = DL10 – DE90 ÷ DE90 × 100 / I.T. = DE50 ÷ DL50 ; M.S. = DE90 – DL10 ÷ DE90 × 100 / I.T. = DL50 ÷ DE10 ; M.S. = DL50 – DE50 ÷ DE50 × 100

Polícia Civil Paraná – 2007 – UFPR

66) O estudo do metabolismo dos fármacos permite: o planejamento e desenho estrutural do fármaco; a simplificação molecular; a aproximação de moléculas apolares; o fornecimento de novos compostos protótipos ou a hibridação molecular.

Polícia Civil Roraima – 2003 – CESPE/UnB

67) A farmacodinâmica, de modo genérico, estuda os mecanismos bioquímicos

e moleculares envolvidos no efeito farmacológico dos medicamentos. Certo

68) Uma droga é mais segura quando seu índice terapêutico é elevado, ou seja, os níveis plasmáticos responsáveis pelos efeitos terapêuticos são bem menores que os níveis plasmáticos relacionados aos efeitos tóxicos. Certo

69) Um receptor de uma droga pode ser uma proteína, um peptídeo ou um componente da membrana plasmática que se liga à droga e inicia o seu efeito farmacológico. Certo

70) Um método para se medir a afinidade de uma droga por um receptor é a determinação do Kd (constante de dissociação) de um determinado medicamento em relação a um receptor. Assim, quanto maior o Kd, maior será a afinidade da droga pelo receptor e maior será a potência desse medicamento. Errado

PARTE IV
Bases Fisiológicas da Transmissão

CAPÍTULO 1 O Sistema Nervoso Central

1. Constituição básica: cérebro e medula espinhal (proteção: barreira hematoencefálica).
2. Função: controle do corpo.
3. Organização do cérebro: em células chamadas neurônios.
4. Funções dos neurônios: sensorial, motora e interneural.
5. Classificação dos neurônios: quanto à função, localização e identidade do neurotransmissor ou de transmissores que sintetizam e liberam.
6. Estrutura:
   a. Corpo celular: núcleo grande, quantidades elevadas de retículo endoplasmático rugoso e liso.
   b. Axônios: distantes do corpo celular.
   c. Dendritos: próximos do corpo celular.
7. Sinapses: locais de comunicação interneural.
8. Células de apoio: macróglias, micróglias, célula dos elementos vasculares e meninges:
   a. Macróglias (mais abundantes): constituídas por:
   I. Astrócitos: localizadas entre a vasculatura e os neurônios. Responsáveis pelo suprimento de energia e remoção de secreção de neurotransmissores.
   II. Oligodendróglias: produtoras de mielina, responsável por isolar

bioeletricamente o axônio, acelerando a velocidade de condução axonal.

9. Barreira hematoencefálica: fronteira entre a periferia e o SNC.

CAPÍTULO 2 NEUROFARMACOLOGIA

1. Definição: estuda a eficácia de combinações específicas dos transmissores sinápticos.
2. Transmissores sinápticos: moléculas que obedecem a determinadas condições, dentre as quais:
   a. Localizar-se nos terminais pré-sinápticos e nos neurônios em cujos terminais pré-sinápticos se encontram (ou seja, o neurônio pré-sináptico sintetiza o transmissor e não apenas o armazena).
   b. Ser liberado a partir do nervo pré-sináptico.

ATENÇÃO 

As sinapses podem conter mais de uma substância transmissora

3. Receptores: ver capítulo 3, do tema: *farmacodinâmica*.
4. Neurotransmissores: substâncias capazes de provocar efeitos mínimos nas propriedades bioelétricas, ativando ou desativando mecanismos bioquímicos envolvidos com respostas de outros circuitos. Podem provocar excitação ou inibição, tanto direta quanto indiretamente. As diferenças nas ações relacionam-se às especificidades dos neurônios pós-sinápticos e os mecanismos pelos quais o receptor ativado produzirá os seus efeitos. Tais ações podem estar condicionadas a presença de substâncias moduladoras:
   a. Excitação: abertura de canais iônicos permitindo o influxo de cátions –

despolarização.

b. Inibição: movimentação iônica seletiva que leva à *hiperpolarização*.

5. Moduladores: substâncias que podem auxiliar a ação de neurotransmissores:

a. Neuro-hormônios: substâncias secretadas no sangue por um neurônio. Células do circuito hipotalâmico-hipofisário que secretam peptídeos (ocitocina, arginina-vasopressina).

b. Neuromoduladores: substâncias que se originam de locais não sinápticos, porém têm a capacidade de influenciar células nervosas. Ex.: CO_2, amônia, neuroesteroides, eicosanoides, NO etc.

c. Neuromediadores: substâncias que participam da resposta pós-sináptica a um transmissor. Envolvem os sistemas efetores de receptores que fornecem os segundos mensageiros AMPc (adenilciclase), GMPc (guanililciclase), IP3 (fosfolipase C).

d. Fatores neurotróficos: substâncias produzidas por neurônios e micróglias que auxiliam na reparação de lesões. Ex.: neurotrofinas clássicas, fatores neuropoiéticos, peptídeos do fator de crescimento, fatores de crescimento dos fibroblastos, fatores de crescimento do tipo insulina, fatores de crescimento derivados de plaquetas e moléculas orientadoras dos axônios.

CAPÍTULO 3 NEUROTRANSMISSORES CENTRAIS

1. Constituição: aminoácidos, aminas e neuropeptídeos.

Tipos (e receptores principais):

a. GABA: principal neurotransmissor *inibidor* do SNC. Bastante difundido.

A demonstração da ação gabaérgica é bem evidenciada pelo uso de antagonistas como a bicuculina e a picrotoxina (convulsivantes). Os receptores gabaérgicos são subdivididos em três grupos principais: a, b, c.

I. GABAa – é o subtipo mais importante. Ligado a canal iônico de cloro *ativado por ligante (agonista)*. Possui três subunidades conhecidas: alfa, beta e gama.

II. GABAb – ligado à proteína Gi (inibe adenilciclase). Aqueles que se localizam na pré-sinapse funcionam como autorreceptores, inibindo a liberação do GABA. Possui dois subtipos: 1a e 1b.

III. GABAc – também ligado a canal iônico de cloro, porém *ativado pelo transmissor (GABA)*. É o menos distribuído e farmacologicamente diferente dos demais.

b. GLICINA: neurotransmissor inibitório importante no tronco cerebral e na medula espinhal. É o local de ligação da estricnina (ação *antagonista*).

c. GLUTAMATO/ASPARTATO: neurotransmissor excitatório. Promove potentes efeitos em praticamente todo o SNC. O excesso de glutamato é extremamente tóxico para o SNC. Funcionalmente relaciona-se aos seguintes receptores:

I. Canais iônicos ativados por ligantes:

1. NMDA: canais iônicos ativados por ligantes NMDA (n-metil-D-aspartato) – depende de modulação.

2. Não NMDA:

a. AMPA: ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA).

b. CAINATO – medeiam despolarização rápida.

II. Acoplados a proteína G.

ATENÇÃO	
Excitação	Glutamato/Aspartato
Inibição	GABA e Gglicina

d. ACETILCOLINA: promove ações colinérgicas manisfestadas em receptores muscarínicos e nicotínicos.

e. CATECOLAMINAS: envolve sistemas neuroniais distintos que atuam com base em três tipos de catecolaminas: dopamina, norepinefrina e epinefrina.

I. Dopamina (DA): mais abundante. Possui dois tipos de receptores e três subtipos, os quais estão envolvidos na fisiopatologia da esquizofrenia e do Parkinson, bem como no sistema dopaminérgico mesolímbico de recompensa (ver em Partes I e V).

1. D1: faz ligação a Gs (ativa adenilciclase).
2. D2: faz ligação a Gi (inibe adenilciclase). Possui duas isoformas (D2 longo e D2 curto).
3. D5: semelhante a D1.
4. D3: semelhante a D2.
5. D4: semelhante a D2.

II. Norepinefrina (NE): em maiores quantidades no hipotálamo e no sistema límbico. Promove ações adrenérgicas nos três tipos de receptores específicos (todos acoplados à proteína G):

1. Alfa 1: mais comuns em neurônios. Ligam-se à Gq (estimulam fosfolipase C). Também aumentam AMPc (ação cruzada: Gq/Gs).
2. Alfa 2: mais comuns em elementos vasculares e gliais. Ligam-se à Gi (inibem adenil-ciclase). Também localizados em neurônios pré-sinápticos (autorreceptores).

3. Beta: faz ligação a Gs (estimula adenilciclase).

III. Epinefrina (Epi): com propriedades fisiológicas pouco estudadas.

f. 5-HIDROXITRIPTOFANO/SEROTONINA: próximos e/ou localizados às regiões da linha média da ponte (rafe) e do tronco cerebral superior. Existem 14 subtipos de receptores de 5-HT, divididos em classes:

I. 5-HT1 e 5-HT2: ligados à proteína G:

1. 5-HT1a,b,d,e,f – Gi (5-HT1a – na rafe, controle de temperatura e humor / 5-HT1d – enxaqueca).

2. 5-HT2a,b,c: ligados à proteína Gq (os receptores 5-HT2 são locais de ligação do LSD, cuja ação alucinógena possivelmente decorra da inibição de centros da rafe que são responsáveis por inibir estímulos sensoriais).

II. 5-HT3: canal iônico dependente de ligante (envolvidos com a êmese).

III. 5-HT4,5,6 e 7: ligados à proteína G mas não totalmente caracterizados no SNC.

g. HISTAMINA: localizados no hipotálamo posterior ventral. Possivelmente os receptores de histamina (todos ligados à proteína G) estão envolvidos no controle do despertar, temperatura e dinâmica vascular.

I. H1: mais importantes. Ligados a Gq.

II. H2: ligados a Gs.

III. H3: mais sensíveis à histamina.

IV. H4: confinada a células de origem hematopoiética. Ligados a Gi e Gq. Ação nas respostas inflamatórias.

h. PEPTÍDEOS: normalmente agem em consonância com outros transmissores. Ex.: hormônio liberador de tirotropina.

i. PURINAS: funções de moléculas sinalizadoras extracelulares. Ex.: ATP.

j. MEDIADORES DIFUSÍVEIS: ácido araquidônico, NO, CO etc.

k. CITOCINAS: possíveis reguladoras na inflamação do SNC.

CAPÍTULO 4 Sistema Nervoso Periférico – SNP

1. Constituição: conjunto de nervos, gânglios e plexos distribuídos por todo o organismo.

SNP	
NERVOS	Estrutura em forma de cabo, formado por axônios e dendritos que propagam impulsos nervosos para/do SNC.
GÂNGLIOS	Aglomerados de corpos celulares de neurônios.
PLEXOS	Rede de nervos e veias.

TIPOS DE NERVOS	
Sensitivos	Impulso dos órgãos sensitivos para o SNC
Motores	Impulso dos órgãos motores do SNC para órgãos efetuadores (músculos e glândulas).
Mistos	Sensitivos + motores.
Cranianos	12 pares. Ligados ao encéfalo. Intervenção nos órgãos dos sentidos, músculos e glândulas da cabeça. Transmitem informações ao cérebro sobre o estado dos órgãos viscerais.
Espinais	Nervos mistos. Dispostos aos pares na medula (1 par/vértebra).

	Transmitem informações ao cérebro sobre o estado dos órgãos viscerais.

2. Função: conectar o SNC às diferentes partes do corpo humano.
3. Estruturas:
   a. Encéfalo: recebe informações de centros nervosos de diferentes partes do corpo. Ordena o impulso nervoso emitido por fibras motoras dos nervos craniais e espinais. As informações que chegam ao encéfalo são coordenadas e integradas pelo tronco encefálico.
   b. Tálamo: localizado entre o tronco encefálico e o cérebro. Transmite impulsos para o córtex.: Responsável pelas informações sensoriais (exceto olfato).
   c. Hipotálamo: centro integrador de atividades viscerais responsáveis pela homeostase. Padrões integrados de resposta, envolvendo componentes autônomos, endócrinos e comportamentais. Coordena e integra informações que chegam ao encéfalo.
   d. Cerebelo: responsável pela manutenção do equilíbrio corporal e realização de atividades complexas.
   e. Medula espinhal: responsável pelos atos reflexos (reação rápida a situações de emergência) retransmitindo dados ao encéfalo.
4. Divisão:
   a. Voluntário ou motor somático: constituído por fibras motoras que conduzem impulsos do SNC aos músculos esqueléticos.
   b. Autônomo: regula o ambiente interno do corpo por meio de fibras aferentes que transmitem arcos reflexos para o SNC.

CAPÍTULO 5 SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO – SNA

1. Função: regulação do ambiente interno do corpo.
2. Inervação: músculo cardíaco, músculo liso, vasos sanguíneos e glândulas.
3. Atuação: sobre funções que não estão submetidas a controle consciente.
4. Locais de atuação: sistema digestivo, cardiovascular, excretor, endócrino etc. (respiração, circulação, digestão, metabolismo, temperatura corporal, sudorese e secreção de algumas glândulas endócrinas).
5. Tipo de ação: contínua e instantânea, por meio de fibras aferentes que transmitem arcos reflexos ao SNC.
6. Divisão: feita com base na anatomia e na atuação de neurotransmissores:
   a. Simpático (toracolombar): Em ambiente controlado, não é essencial à vida. Em contínua atividade. Ligado a manifestações de “luta e fuga” promovendo o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, canalização sanguínea para músculos esqueléticos, elevação de glicose, dilatação de brônquios e pupilas.
   b. Parassimpático (craniosacral): organiza ações limitadas e localizadas. Prepara o corpo para situações de “calma”, promovendo a diminuição da frequência cardíaca e da pressão arterial, estimulando secreções e peristaltismo gastrointestinal (melhorando a absorção de nutrientes, esvaziando bexiga e reto). Está ligado à conservação de energia e à manutenção dos órgãos. A ausência do parassimpático é incompatível com a vida.
   c. Entérico: controla localmente as atividades do trato gastrointestinal. Envolve neurônios sensoriais aferentes (t2anto do simpático quanto do parassimpático), mas também nervos motores e interneurônios, que formam o plexo mioentérico (auerbach) e submucoso (meissner).

IMPORTANTE 			
Sistema sensorial visceral craniano	Parassimpático	Penetram o SNC por meio de quatro nervos cranianos: Trigêmeo Facial Glossofaríngeo Vago	Conduzem informações provenientes dos mecano e quimiorreceptores
Sistema aferente visceral espinhal	Simpático	Penetram o SNC por meio dos nervos espinhais	Conduzem sensações relacionadas com temperatura e lesões tissulares de causa mecânica, química ou térmica

ATENÇÃO 		
ACETILCOLINA	Neurotransmissor de: – todas as fibras autônomas pré-ganglionares. – fibras parassimpáticas pós-ganglionares. – algumas fibras pós-ganglionares simpáticas.	TRANSMISSÃO COLINÉRGICA
NOREPINEFRINA	Neurotransmissor da maioria das fibras simpáticas pós-ganglionares.	TRANSMISSÃO ADRENÉRGICA

ATENÇÃO 		
	– paravertebrais (na coluna vertebral).	Difuso (1:20):

SIMPÁTICO	– pré-vertebrais (abdômen e pelve). – terminais (bexiga, reto, pescoço e gânglios cervicais).	– cada fibra pré-ganglionar pode comunicar com outras 20 fibras pós-ganglionares. – a fibra pré-ganglionar pode percorrer grandes distâncias até constituir sinapse com uma fibra pós-ganglionar.
PARASSIMPÁTICO	– mesencéfalo. – bulbo. – porção sacral da medula espinhal.	Não é difuso (1:1): – cada fibra pré-ganglionar comunica-se com uma fibra pós-ganglionar (exceção: plexo mioentérico). – a fibra pré-ganglionar não percorre grandes distâncias (gânglios terminais próximos ou no interior dos órgãos inervados).

RESUMINDO

SNA	NEUROTRANSMISSOR	CARACTERÍSTICAS
Simpático	– Norepinefrina (maior parte das fibras pós-ganglionares) – Acetilcolina (algumas fibras pós-ganglionares e em todas as fibras pré-ganglionares)	“luta e fuga” – gastador – difuso – nervos espinhais – informações de mecano e quimiorreceptores
Parassimpático	Acetilcolina	“calma” – poupador – não é difuso – nervos cranianos – informações de temperatura e lesões

		tissulares

EFEITOS (dica: lembrar da característica "luta e fuga" do simpático)		
SIMPÁTICO	**LOCAL**	**PARASSIMPÁTICO**
DILATA (midríase)	*PUPILA*	CONTRAI (miose)
INIBE (exceção sudoríparas)	*GLÂNDULAS*	ESTIMULA
DILATA	*BRÔNQUIOS*	CONTRAI
ACELERA/ FORÇA	*MIOCÁRDIO*	DIMINUI FREQ. CARDÍACA (cronotrópico negativo) DIMINUI VEL. DE CONDUÇÃO (dromotrópico negativo) DIMINUI FORÇA DE CONTRAÇÃO (ionotrópico negativo)
VASODILATAÇÃO	*CORAÇÃO*	VASOCONSTRIÇÃO
INIBE	*ATIVIDADE DO ESTÔMAGO*	ESTIMULA
ESTIMULA	*LIBERAÇÃO DE GLICOSE*	INIBE
RELAXA	*BEXIGA*	CONTRAI
DIMINUI PERISTALTISMO	*TGI*	ELEVA PERISTALTISMO
PROMOVE EJACULAÇÃO	*APARELHO SEXUAL MASCULINO*	PROMOVE EREÇÃO

ATENÇÃO 

Em tese os efeitos do simpático e do parassimpático são antagônicos entre si. PORÉM, em alguns casos eles podem se somar, por exemplo, no aparelho reprodutor masculino em que o parassimpático promove a ereção, enquanto o simpático favorece a ejaculação (se complementam).

CAPÍTULO 6 IMPULSOS NERVOSOS

1. Definição: liberação de neurotransmissores químicos específicos. Mediação química.
2. Importância: compreensão do mecanismo de ação dos fármacos.
3. Modulação das etapas: mediada por fármacos.
4. Etapas:
   a. Condução axonal: passagem do impulso ao longo do axônio ou fibra muscular.

   I. Fundamento: gradientes iônicos transmembranosos e canais de membrana com permeabilidade seletiva controlados pela Na/K ATPase.

   II. Potencial de ação: inversão transitória da membrana axonal que ocorre na medida em que o potencial deixa de ser negativo, se elevando a zero e, posteriormente, a valores levemente positivos.

   III. Autopropagação: o potencial de ação se propaga, ativando outros canais próximos que estão em repouso. É a propagação do impulso ao longo do axônio.

   IV. Fatores envolvidos:

      1. Sódio (elevação do potencial interno).
      2. Potássio (redução do potencial interno).

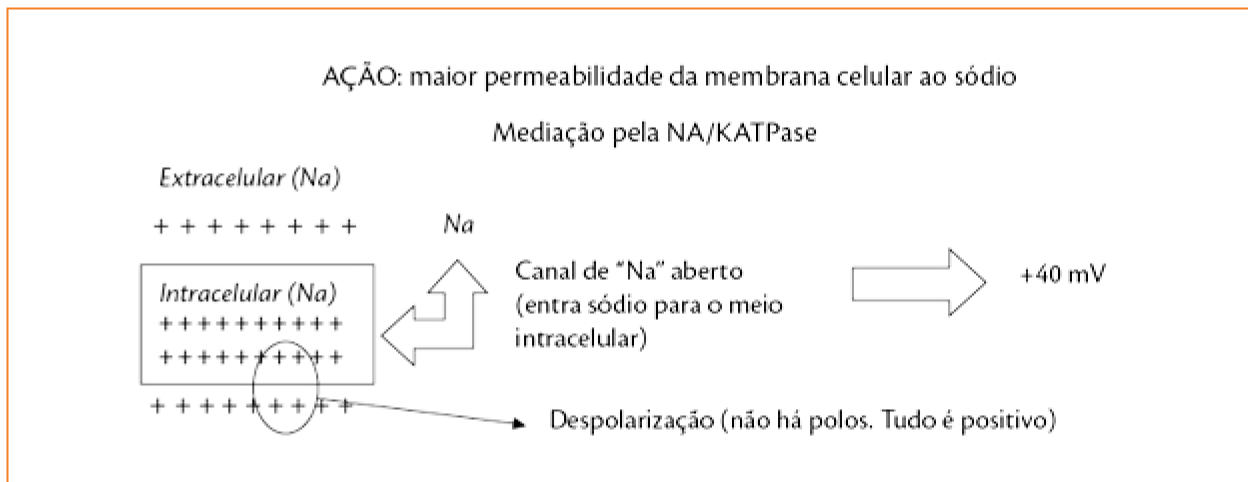
V. Repouso: hiperpolarização. Interior da célula se encontra em (-) 70mV em relação ao exterior (baseado na maior concentração de potássio do interior em comparação ao exterior e na alta permeabilidade de membrana em repouso ao potássio).

Sódio e cloro em maiores concentrações no líquido extracelular (a membrana no repouso é menos permeável a estes íons)

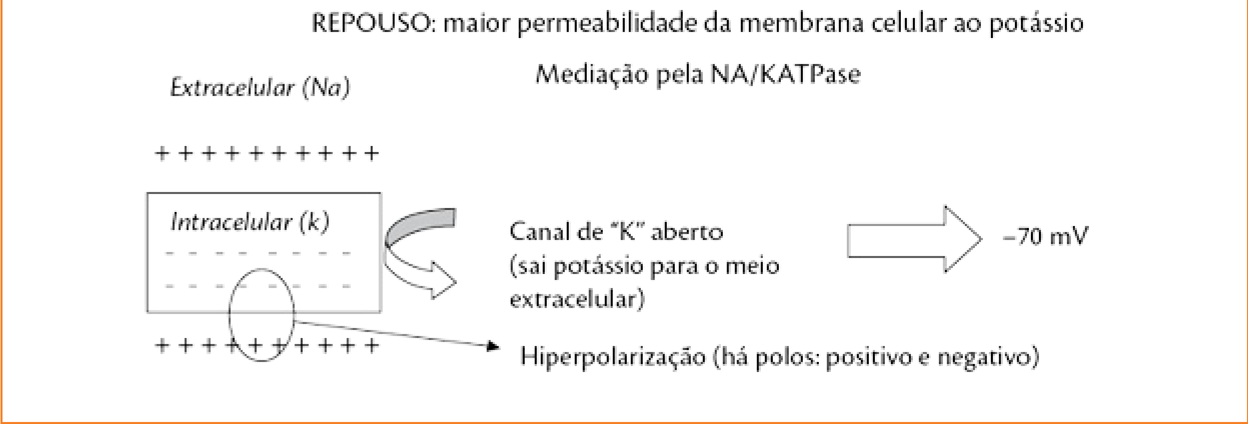
VI. Ação: despolarização que atinge um nível limiar provocando um potencial de ação. (+) 40mV

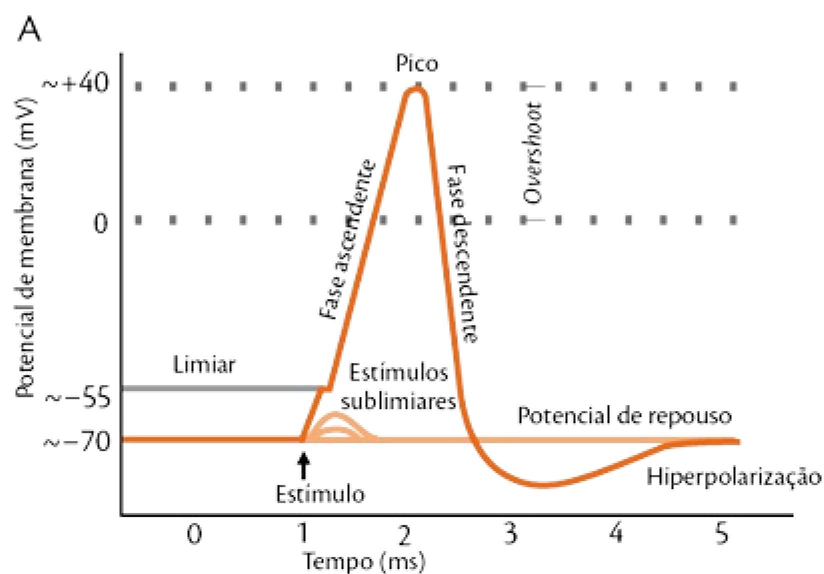
VII. Fases:

1. Fase inicial: ação. Rápido aumento da permeabilidade ao sódio (se dá pelos canais de sódio sensíveis a voltagem), aumentando concentração no interior da célula (influxo de sódio). Gera despolarização – excesso positivo.



2. Fase final: repouso. Rápida inativação do canal de sódio e abertura tardia do canal de potássio (saída de potássio). Gera hiperpolarização.





Esquema gráfico do potencial de ação

Ao superar o limiar ocorre a fase ascendente (despolarização) até o pico de ação, com a posterior fase descendente (hiperpolarização).

EXEMPLOS DE AÇÃO DE TOXINAS	
Tetradotoxina Saxitoxina	Promovem paralisia por bloqueio dos canais de sódio.
Batraquiotoxina	Promove paralisia por elevação da permeabilidade dos canais de sódio (despolarização persistente – consumo total dos fatores envolvidos, resultando em esgotamento que causa a paralisia).

b. Transmissão juncional: eventos desencadeados pela chegada do potencial de ação às terminações axonais.

I. Liberação de neurotransmissores excitatórios ou inibitórios: Terminação pré-sináptica. Envolve a chegada do potencial de ação (despolarização) e o influxo de íons Cálcio – justaposição e fusão da vesícula sináptica com a membrana da terminação nervosa.

II. Combinação dos neurotransmissores com receptores pós-sinápticos:

1. Excitatório: *Potencial pós-sináptico excitatório (PPSE)* ou *potencial excitatório pós-sináptico (PEPS*) – aumento da permeabilidade ao sódio (e ocasionalmente ao cálcio) – novas despolarizações
2. Inibitório: *Potencial pós-sináptico inibitório (PPSI)* ou *potencial inibitório pós-sináptico (PIPS)*:

a. Aumento seletivo da permeabilidade ao potássio.

b. Aumento seletivo da permeabilidade ao cloro.

III. Início da atividade pós-juncional:

1. PEPS: ao exceder determinado valor, dá início a potencial de ação na membrana pós-sináptica (ativa canais sensíveis a voltagem nas adjacências).
2. PIPS: tende a ocorrer simultaneamente a potenciais excitatórios.

IMPORTANTE 

A resposta final será a resultante do somatório de PEPS e PIPS

IV. Destruição do neurotransmissor: necessária para manter a alta frequência de transmissão e regulação de função. Deve ser rápida. Processa-se por:

1. Destruição enzimática (ex.: acetilcolinesterases).
2. Recaptação para o interior da pré-sinapse.

3. Recaptação para o interior das células gliais.

4. Difusão.

V. Funções não eletrogênicas: durante o estado de repouso. Manutenção de baixo nível de atividade espontânea (contínua e lenta liberação de neurotransmissores). Produz respostas elétricas na membrana pós-juncional. *MEPPS (potencial de placa terminal motora em miniatura)*.

IMPORTANTE			
Receptores somático-dendríticos	Sobre ou próximos do corpo celular e dendritos.	Modificam as funções da região somático-dendrítica Ex.: síntese proteica e geração de potencial de ação.	
Receptores pré-sinápticos	Terminações ou varicosidades do axônio.	– síntese e liberação de neurotransmissores.	*Heterorreceptores:* respondem a neurotransmissores, neuromoduladores ou neuro-hormônios liberados por neurônios de células adjacentes.
			Autorreceptores: ativados pelo transmissor do próprio neurônio, modificando a subsequente síntese ou liberação do transmissor.

CAPÍTULO 7 Transmissão colinérgica

1. Definição: transmissão que envolve a acetilcolina.

OCORRÊNCIA	
JUNÇÕES NEUROMUSCULARES ESQUELÉTICAS	
PARASSIMPÁTICO	Terminações pré-ganglionares. Varicosidades pós-ganglionares.
SIMPÁTICO	Terminações pré-ganglionares. Varicosidades pós-ganglionares das glândulas sudoríparas da pele e das glândulas do SNC.

2. Síntese de Acetilcolina (ACh): catalisada pela colina acetiltransferase (acetilação da colina com a acetil coenzima A).
3. Armazenamento: em vesículas localizadas, sobretudo, nas terminações nervosas.
4. Destruição: diferenciada pela taxa de hidrólise da ACh:
   a. Acetilcolinesterase: localizada nos neurônios colinérgicos e altamente concentrada na placa terminal pós-sináptica da junção neuromuscular. Maior hidrólise.
   b. Butilcolinesterase: localizada em pequena quantidade nas células gliais e quase totalmente ausente nos elementos neuroniais do SNC e SNP. Menor hidrólise.
5. Características:

Músculo Esquelético	– Na junção neuromuscular. – Receptores nicotínicos. – aumento da permeabilidade aos íons SÓDIO. – gera PEPS que leva à contração muscular.
Gânglios autônomos	– similares ao que ocorre no músculo esquelético.

Efetores autônomos	– receptores muscarínicos. – estimulam fluxos iônicos de SÓDIO. – mobilizam CÁLCIO. – promovem contração. – EXCEÇÃO (receptores muscarínicos M2) – promovem aumento da permeabilidade ao POTÁSSIO no músculo cardíaco (hiperpolarização) – ligados à Gi/Go.

6. Classificação dos receptores colinérgicos: baseadas nas respostas provocadas pela acetilcolina e que se assemelham às obtidas com nicotina e a muscarina:

Receptor	Estrutura	Localização	Agonista	Antagon
NICOTÍNICOS (subtipos alfa e beta, cada um com vários outros subtipos)	Canais iônicos controlados por ligantes.	– junção neuro-muscular esquelética. – gânglios autônomos. – medula suprarrenal. – SNC.	– Acetilcolina – Nicotina	– d-tubocura
MUSCARÍNICOS (subtipos m1, m2, m3, m4 e m5)	Acoplados à proteína G.	Praticamente todos os órgãos, tecidos e tipos celulares, inclusive em locais sem inervação parassimpática.	– Acetilcolina – Muscarina	– Atropi

7. Agonista: acetilcolina e congêneres

a. Agonistas muscarínicos: mimetizam efeitos muscarínicos:

I. Pilocarpina.

II. Muscarina.

III. Arecolina.

IV. Betanecol.

V. Carbacol.

VI. Metacolina.

b. Agonistas nicotínicos: mimetizam efeitos nicotínicos, sobretudo na junção neuromuscular:

c. Ações: sobretudo parassimpáticas (ver efeitos parassimpáticos descritos no Capítulo 5 – Sistema Nervoso Autônomo).

8. Antagonista:

a. Antagonista muscarínico: diminui o efeito da acetilcolina por inibição competitiva.

I. Tipos:

1. Atropina (baixa seletividade) – tratamento de efeitos extrapiramidais e antídoto contra intoxicação colinérgica.

2. Escopolamina.

b. Antagonista nicotínico: bloqueia a junção neuromuscular impedindo a despolarização:

I. Tipos:

1. Agentes adespolarizantes (adjuvantes em anestesia): induzem à paralisia, gerando fraqueza motora total que se inicia primeiramente sobre músculos pequenos, tórax e posteriormente sobre o diafragma:

1. d-Tubocurarina – ação prolongada.

2. vecurônio e atracúrio – ação intermediária.

3. mevacúrio – ação curta.

2. Agentes despolarizantes: não são verdadeiros antagonistas. Atuam promovendo a despolarização acentuada e prolongada provocando paralisia em função do consumo total dos elementos envolvidos na geração do potencial de ação:

1. Succinilcolina.
2. Anticolinesterásicos.

CAPÍTULO 8 TRANSMISSÃO ADRENÉRGICA

1. Definição: transmissão que envolve as catecolaminas (norepinefrina, epinefrina e dopamina), bem como a serotonina.

CARACTERÍSTICAS	
Norepinefrina	Maior parte das fibras pós-ganglionares simpáticas e em certas regiões do SNC.
Dopamina	Sistema extrapiramidal e em vias neuronais mesocorticais e mesolímbicas.
Epinefrina	Principal hormônio da medula suprarrenal.

2. Síntese das catecolaminas:
   a. Dopamina: hidroxilação e descarboxilação da tirosina.
   b. Norepinefrina: beta-hidroxilação da dopamina.
   c. Epinefrina: N- metilação da dopamina (tecidos cromafins).
3. Armazenamento: em vesículas protegidas da ação de enzimas de degradação como a MAO e COMT.

4. Transporte: por meio de transportadores.

5. Destruição:

a. Recaptação (mais significativa): mediada pelos transportadores:

I. TNE (NE).

II. TDA (DA).

III. SERT (5-HT).

b. Difusão.

c. Enzimas (pouca contribuição).

6. Características: efeitos mediados pela proteína G sobre a gênese de segundos mensageiros e atividade de canais iônicos.

7. Classificação dos receptores adrenérgicos:

Receptor	Estrutura	Agonista	Antagonista
ALFA (subtipos alfa 1 e 2)	Acoplados à proteína G: – alfa 1 (Gq). – alfa 2 (Gi).	– Catecolaminas – Serotonina	– Prazosina
BETA (subtipos beta 1, 2 e 3)	Acoplados à proteína Gs.	– Catecolaminas – Serotonina	– Propranolol – Atenolol

8. Agonistas adrenérgicos:

a. Ação direta:

I. Seletivos:

a. Fenilefrina (alfa 1).

b. Clonidina (alfa 2).

c. Dobutamina (beta 1).

d. Salbutamol e Terbutalina (beta 2).

II. Não seletivos:

a. Oximetazolina (alfa 1 e 2).

b. Isoproterenol (beta 1 e 2).

c. Epinefrina (alfa 1 e 2, beta 1 e 2).

d. Norepinefrina (alfa 1 e 2, beta 1).

b. Ação mista:

I. Efedrina (alfa 1 e 2, beta 1 e 2) além de outros agentes liberados.

II. Sibutramina (adrenérgico e serotoninérgico).

c. Ação indireta:

I. Anfetaminas e tiramina (liberam agentes).

II. Cocaína (inibe recaptação).

III. Pargilina e entacapona (inibem MAO e COMT).

AÇÕES (nem todos os fármacos simpatomiméticos apresentam as sete ações)
1) Estimulação periférica sobre músculo liso (vasos sanguíneos) e células glandulares (glândulas salivares e sudoríparas). 2) Ação inibitória sobre tipos de músculos lisos (intestino, brônquios e vasos sanguíneos da musculatura esquelética) – *ação no combate a asma*. 3) Ação estimulante sobre o coração – *ações cardíacas* ***ATENÇÃO – o receptor alfa 2 é inibitório – ação anti-hipertensiva.*** 4) Ações metabólicas (aumento da glicogenólise). 5) Ações endócrinas – *liberação de insulina*. 6) Ações no SNC – *estimulação e perda de apetite*. 7) Ações pré-juncionais.

EXEMPLOS DE USOS TERAPÊUTICOS DE SIMPATOMIMÉTICOS		
		AÇÃO

PROBLEMA	O QUE É?	TERAPÊUTICA
CHOQUE	Perfusão inadequada dos tecidos, hipotensão e falência de sistemas.	Beta – Aumenta frequência cardíaca e força contração. Alfa – aumenta a resistência vascular periférica.
HIPOTENSÃO	Queda excessiva da pressão.	Alfa – aumenta a resistência vascular periférica.
HIPERTENSÃO	Elevação da pressão arterial.	Alfa 2 (anti-hipertensivo – "exceção").
ARRITMIAS	Alteração da frequência cardíaca.	Alfa – aumenta pressão diastólica e melhora fluxo sanguíneo coronariano.
DESCONGESTÃO NASAL	"entupimento do nariz".	Alfa – vasoconstrição.
ASMA	Constrição dos brônquios.	Beta – dilatação dos brônquios.
ALERGIA	Reações de hipersensibilidade graves e agudas.	Beta – diminuição da liberação de mediadores como a histamina.
NARCOLEPSIA	Hipersonia.	Estimulação do SNC.
DIMINUIÇÃO DO PESO	Aumento das taxas de gordura.	Supressão do apetite sem aumento do gasto energético.
HIPERATIVIDADE	Atividade motora excessiva, dificuldade para manter atenção e impulsividade.	Equilíbrio das

	Normalmente relacionada à infância.	transmissões cerebrais.

9. Antagonistas adrenérgicos:

a. Receptor alfa:

I. Não seletivos

a. Fenoxibenzamina.

b. Fentolamina.

II. Seletivos alfa 1

a. Prazosina.

b. Terazosina.

c. Bunazosina.

III. Seletivos alfa 2

a. Ioimbina.

b. Receptor beta:

I. Não seletivos

a. Nadolol.

b. Propranolol.

c. Seletivos beta 1

a. Atenolol.

b. Metoprolol.

EXEMPLOS DE USOS TERAPÊUTICOS DE ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS		
TIPO	**ONDE**	**AÇÃO TERAPÊUTICA**
Antagonistas	Sistema	– inibe a vasoconstrição

alfa 1	cardiovascular	– vasodilatação – queda da pressão arterial
Antagonistas alfa 2	Sistema cardiovascular	– aumenta o efluxo simpático e potencializa a liberação de norepinefrina com ativação dos receptores alfa 1 e beta 1, elevando a pressão
Antagonistas beta-adrenérgicos	Sistema cardiovascular	– diminuem a frequência e a contratilidade cardíacas – especificamente em pacientes hipertensos

ATENÇÃO 

O bloqueio não seletivo dos receptores alfa-adrenérgicos sempre tenderá à redução da pressão arterial. Ainda que o bloqueio do receptor alfa-2 possa elevar a pressão, este efeito é compensado pelo bloqueio de alfa1.

Deste modo, apenas o bloqueio seletivo de alfa-2 é que se torna capaz de elevar a pressão arterial.

O emprego de betabloqueadores com agentes anti-hipertensivos deve ser realizado com cautela em pacientes com doenças brônquicas obstrutivas, pois podem intensificar a broncoconstrição.

EXERCÍCIOS

PF – 1997 – CESPE/UnB

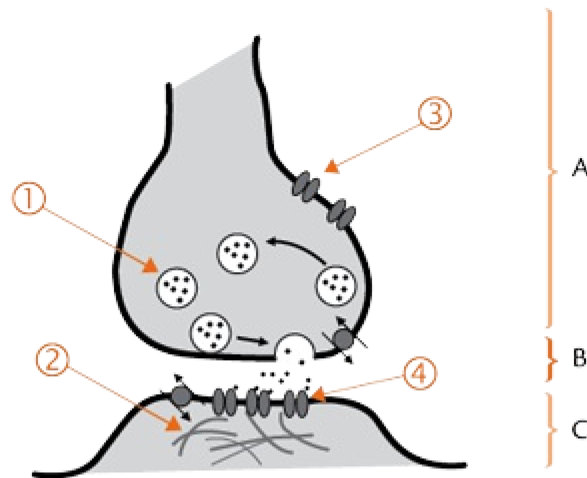
01) A droga pode aumentar a síntese do transmissor quando ela própria for o seu precursor. Certo

02) A nicotina bloqueia os receptores de acetilcolina, mimetizando seus efeitos. Errado

Polícia Civil Paraíba – 2008 – CESPE/UnB

A figura a seguir ilustra um esquema da sinapse do sistema nervoso

autônomo (SNA), em que A é o axônio pré-sináptico, B é a fenda sináptica e C é a célula pós-sináptica.



Internet <www.upload.wikimedia.org> (com adaptações).

03) A ligação do neurotransmissor liberado com os receptores pré-sinápticos (3) inibe ou aumenta a liberação dos neurotransmissores. Certo

04) A despolarização por potencial de ação propagado gera influxo de potássio através de canais presentes no axônio pré-sináptico e exocitose do neurotransmissor. Errado

05) Os receptores inibitórios pré-sinápticos (3) estão presentes principalmente em neurônios adrenérgicos. Errado

06) Os receptores inibitórios pré-sinápticos são ativados pelo próprio neurotransmissor ou por fármacos exógenos que possuem similaridade química com o neurotransmissor. Errado

07) A noradrenalina presente em vesículas sinápticas (1) é produzida a partir da tirosina e da Acetil-Coa presente no citoplasma do axônio prá-sináptico. Errado

08) As principais catecolaminas produzidas pelo organismo humano são a noradrenalina, a dopamina e a isoprenalina. Errado

09) Os receptores adrenérgicos do tipo beta ligam-se com maior afinidade à noradrenalina que à adrenalina. Errado

10) A monoaminoxidase (MAO) é a principal enzima responsável pela metabolização da noradrenalina, processo este que ocorre na fenda sináptica (B). Errado

11) Os receptores adrenérgicos transmitem o sinal para dentro do órgão efetor por meio dos AMPc e/ou do Inositol trifosfato e do diacilglicerol (2). Errado

12) O SNA é composto por três divisões anatômicas principais: simpática, parassimpática e entérica. Certo

13) A via efetora autônoma é composta por um neurônio que conecta o SNC à fibra muscular esquelética. Errado

14) Os gânglios simpáticos geralmente estão próximos ao órgão alvo ou no seu interior. Errado

15) As ações do sistema nervoso simpático e do parassimpático são sempre antagônicas. Errado

16) As sinapses do sistema simpático ocorrem em gânglios dentro do SNC. Errado

17) A adrenalina e os eicosanoides são classificados como mediadores químicos não clássicos. Errado

18) A dopamina é considerada um neuromediador convencional de pequenas moléculas. Certo

19) Os mediadores conhecidos como neuropeptídeos possuem a função de neurotransmissor sináptico. Errado

20) Além da dopamina, o glutamato e as prostaglandinas são exemplos de mediadores químicos do SNC. Errado

21) Os termos neuromodulador e neurotransmissor são similares no SNC.

Errado

22) No SNC, apenas os neurônios desempenham papel sinalizador com a liberação de mediadores químicos. Certo

23) Devido a complexidade das interconexões neuronais presentes no SNC, a interferência induzida por fármacos nesses sistemas pode apresentar diversos efeitos adversos. Certo

24) No SNC a dopamina age principalmente nos canais controlados por voltagem. Errado

25) A ACh provoca vasodilatação generalizada por meio de uma ação direta na inervação parassimpática. Errado

26) Os receptores muscarínicos e nicotínicos são típicos receptores acoplados à proteína G de membrana celular. Errado

27) Os receptores muscarínicos e nicotínicos são encontrados tanto na região pré-sináptica quanto na pós-sináptica. Certo

28) São descritos 5 subtipos diferentes de receptores muscarínicos, que diferem quanto a sua localização e que, após sua estimulação, induzem efeitos excitatórios nas células. Errado

29) A atropina é antagonista apenas dos receptores muscarínicos do tipo M1. Errado

30) Os antagonistas de receptores adrenérgicos são utilizados para tratar formas de ansiedades que apresentam sintomas físicos como a sudorese, tremor e taquicardia. Certo

31) A síntese e a liberação da ACh no SNC diferem das observadas no SNP. Errado

32) Os fármacos que melhoram os processos cognitivos, como o aumento da disponibilidade da ACh na fenda sináptica, são chamados de psicodislépticos.

Errado

33) A terapia colinérgica envolve a utilização de drogas que aumentam a disponibilidade sináptica de ACh, como o aumento da atividade da enzima colina-acetiltransferase, responsável pela síntese de acetilcolina. Certo

34) Uma das estratégias da terapia colinérgica é a inibição das principais enzimas catalíticas, como a acetil e butirilcolinesterase. Certo

35) O princípio de Dale foi comprovado experimentalmente e é aceito até os dias de hoje. Errado

36) Os neurônios pós-ganglionares parassimpáticos são adrenérgicos e agem sobre os receptores muscarínicos situados nos órgãos alvo. Errado

37) Os principais neurotransmissores do SNA são ACh e NA, sendo que a ACh se liga tanto aos receptores nicotínicos como aos muscarínicos. Certo

38) O óxido nítrico e o neuropeptídio Y são exemplos de transmissores do tipo NANC. Certo

Polícia Civil Rondônia – 2009 – FUNCAB

39) As enzimas que estão envolvidas na síntese e na degradação da acetilcolina são, respectivamente: esterase e N-acetiltransferase. Errado

40) As enzimas que estão envolvidas na síntese e na degradação da acetilcolina são, respectivamente: colina acetiltransferase e acetilcolinesterase. Certo

41) As enzimas que estão envolvidas na síntese e na degradação da acetilcolina são, respectivamente: acetilcolina transferase e ATPase. Errado

42) As enzimas que estão envolvidas na síntese e na degradação da acetilcolina são, respectivamente: monoaminoxidase e colina-acetilase. Errado

43) As enzimas que estão envolvidas na síntese e na degradação da

acetilcolina são, respectivamente: colina metiltransferase e acetilase. Errado

44) Todos os receptores B-adrenérgicos estimulam: a fosfolipase C mediante inibição do AMPc. Errado

45) Todos os receptores B-adrenérgicos estimulam: o óxido nítrico pela formação de nitrosotióis. Errado

46) Todos os receptores B-adrenérgicos estimulam: o GMPc através do acoplamento com Gi. Errado

47) Todos os receptores B-adrenérgicos estimulam: a adenilciclase através da interação com a proteína Gs. Certo

48) Todos os receptores B-adrenérgicos estimulam: a guanilato-ciclase solúvel pela estimulação do ATP. Errado

Polícia Civil Pernambuco – 2006 – IPAD

49) Os receptores pré-sinápticos são exclusivamente excitatórios. Errado

50) A noradrenalina pode interagir com um receptor alfa-2-adrenérgico pré-sináptico para inibir a liberação da noradrenalina através da mediação neural. Certo

51) Os receptores pré-sinápticos muscarínicos medeiam a inibição da liberação estimulada da acetilcolina. Certo

52) Os receptores pré-sinápticos nicotínicos aumentam a liberação de transmissor nos neurônios motores. Certo

53) Certos canais iônicos são capazes de controlar diretamente a liberação de transmissores nas terminações pré-sinápticas. Certo

54) Os neurotransmissores são liberados por terminações pré-sinápticas e produzem respostas excitatórias ou inibitórias rápidas nos neurônios pós-sinápticos. Certo

55) Os neuromoduladores são liberados por neurônios e produzem respostas

pré- ou pós-sinápticas mais lentas, mediadas principalmente por receptores acoplados à proteína G. Certo

56) Os fatores neurotrópicos são liberados principalmente por células não neuronais e atuam sobre receptores ligados à tirosina quinase que regulam a expressão gênica, controlam o crescimento neuronal e as características fenotípicas. Certo

57) O ácido gama-aminobutírico (GABA) é um neurotransmissor rápido que opera através de canais iônicos. Certo

Especialista em Saúde do GDF – 2011 – UNIVERSA

58) A Atropina, um antagonista muscarínico, é uma opção farmacológica para a reversão dos sintomas causados por organofosforados. Certo

59) O carvedilol, por ser betabolqueador seletivo, pode ser administrado em pacientes asmáticos. Errado

60) A clonidina, um agonista adrenérgico do subtipo alfa-2, executa seu efeito anti-hipertensivo ao atuar em receptores pós-sinápticos. Errado

61) o pancurônio, um relaxante muscular despolarizante, atua como um agonista nicotínico parcial. Errado

62) Os fármacos inibidores da acetilcolinesterase, como a succinilcolina, são utilizados para atrasar o avanço da demência causada pela doença de Alzheimer. Errado

PARTE V
Drogas que Atuam no Sistema Nervoso Central

CAPÍTULO 1 Ações de fármacos no Sistema Nervoso Central

1. Definição: os fármacos atuam modificando a transmissão central (sinapses), desencadeando respostas, terapêuticas ou não, que interferem no comportamento humano. Em sentido mais amplo, notadamente quanto à temática de drogas de abuso, podem ser relacionados como drogas *psicotrópicas* (ver Parte I – Farmacologia geral).
2. Classificação: é baseada nos mecanismos primários de ação:
   a. Gerais, não específicos ou inespecíficos:
   I. Estimulantes inespecíficos: realizam potente excitação por meio do bloqueio da inibição ou por induzir a excitação neuronial direta (aumento da liberação do neurotransmissor, prolongamento da ação do neurotransmissor, redução do tempo de recuperação sináptica). Ex.: pentilenotetrazol e metilxantinas (promove elevação do AMPc e, consequentemente, do ATP, além de bloquear a inibição pós e pré-sináptica).
   II. Depressores inespecíficos: deprimem o tecido excitável **em todos os níveis do SNC**, diminuindo as quantidades do neurotransmissor liberado pelo impulso nervoso, promovendo a depressão geral da resposta pós-

sináptica e do movimento iônico. Ex.: anestésicos voláteis e alcoóis alifáticos.

b. Específicos: classificados de forma mais eficiente, baseado no local de ação ou utilidade terapêutica específica:

I. Fármacos que modificam seletivamente a função do SNC (atuação pontuada a tipos específicos de receptores): podem causar depressão ou excitação e, em alguns casos, produzir ambos os efeitos. Ex.: anticonvulsivantes, antiparkinsonianos, analgésicos opioides e não opioides, anorexígenos, antieméticos, analgésicos-antipiréticos, alguns estimulantes, antidepressivos, neurolépticos, hipnóticos-sedativos.

IMPORTANTE 

Mesmo fármacos específicos podem produzir ações que, todavia e em graus variáveis, influenciem diversas outras funções no SNC.

A classificação aqui representada difere em parte daquela apresentada na Parte I – Farmacologia geral, pois nesta parte serão levados em conta os fármacos somente quanto ao emprego clínico ou o socialmente aceito. Por esta razão não serão detalhados nesta parte nem os *perturbadores do SNC*, nem as drogas proscritas como, por exemplo, a *cocaína*.

Tanto *perturbadores do SNC* quanto outras drogas proscritas (*estimulantes* e *depressores*) serão estudadas na Parte VII – Toxicologia). Neste caso será aplicado o critério de classificação abordado na Parte I – Farmacologia geral.

CAPÍTULO 2 Estimulantes do Sistema Nervoso Central

1. Definição: fármacos que apresentam como ação primária a estimulação do Sistema Nervoso Central, podendo esta ser generalizada ou pontuada a algumas funções.

2. Classificação:

I. Convulsivantes

1. Estricnina.

2. Picrotoxina.

3. Bicuculina.

4. Pentilenotetrazol.

II. Analépticos

1. Doxapram.

2. Niquetamina.

III. Psicoestimulantes

1. Anfetaminas.

2. Metilfenidato.

3. Pemolina.

4. Cafeína.

5. Cocaína.

3. Convulsivantes: drogas cuja função primordial é provocar convulsões.

ESTRICNINA	– Alcaloide obtido das sementes de *Strychnos nuxvomica*. – Bloqueia a inibição pré-sináptica promovida pelo neurotransmissor inibitório glicina, permitindo que qualquer impulso nervoso seja generalizado e, desta forma, provocando convulsões. – É proscrita no Brasil. – Provoca o “riso sadônico” e morte por asfixia (contração do diafragma e espasmo dos músculos torácicos) ou paralisia medular. – A intoxicação é tratada com anticonvulsivantes (barbitúricos de ação ultracurta) e miorrelaxantes

	(tubocurarina e benzodiazepínicos).
PICROTOXINA	– Obtida da planta *Amanita cocculus*. – Evita abertura de canais de cloro por inibição não competitiva do GABA, impedindo a diminuição do impulso nervoso que, então, se propaga de forma generalizada, causando convulsões. – Não possui uso clínico. – Provoca morte por asfixia. – Tratamento com anticonvulsivantes e miorrelaxantes.
BICUCULINA	– Sintético. – Características similares à picrotoxina, porém faz inibição competitiva com o GABA (antagonista competitivo).
PENTILENOTETRAZOL	– Sintético. – Características semelhantes à picrotoxina. – Utilizado em pesquisas de novas drogas anticonvulsivantes.

4. Analépticos: drogas cuja função primordial é estimular a respiração (centros respiratórios) em doses subconvulsivantes, sobretudo para emprego em pacientes comatosos. Possuem baixo índice terapêutico, razão pela qual, considerando a possibilidade de emprego da ventilação mecânica, deixaram de ser usados clinicamente.

DOXAPRAM	Estimula quimioreceptores carotídeos e do bulbo aórtico.
NIQUETAMIDA	Ação semelhante à do doxapram.

5. Psicoestimulantes: drogas cujas ações, diferentemente das demais do grupo, se dão, sobretudo, em nível cortical, promovendo efeitos psíquicos (estados

alterados da consciência – euforia) mais importantes que as ações de centros medulares.

PRINCIPAIS USOS CLÍNICOS DOS PSICOESTIMULANTES	
HIPERATIVIDADE (síndrome hipercinética)	Distúrbio do comportamento evidenciado durante a infância. Caracterizado por comportamento inapropriado e socialmente disruptivo, com graus variáveis de hiperatividade, desatenção e agressividade. Estimulantes não curam, mas aliviam os sintomas.
NARCOLEPSIA	Excessiva sonolência diurna e crises irresistíveis de sono, usualmente acompanhada de cataplexia (perda repentina do tônus muscular). É causada por deficiência no gene que codifica o receptor para hipocretina (orexina).
OBESIDADE	Elevação excessiva da taxa de gordura corporal com riscos à saúde. Representa a maior demanda do consumo de anfetamínicos, o que obrigou a ANVISA a tomar medidas de controle mais rígidas quanto à prescrição destas drogas.
DESCONGESTIONANTES NASAIS	Neste caso o emprego clínico não deriva especificamente da ação psicoestimulante. Todavia representa grande campo clínico para alguns anfetamínicos e derivados.

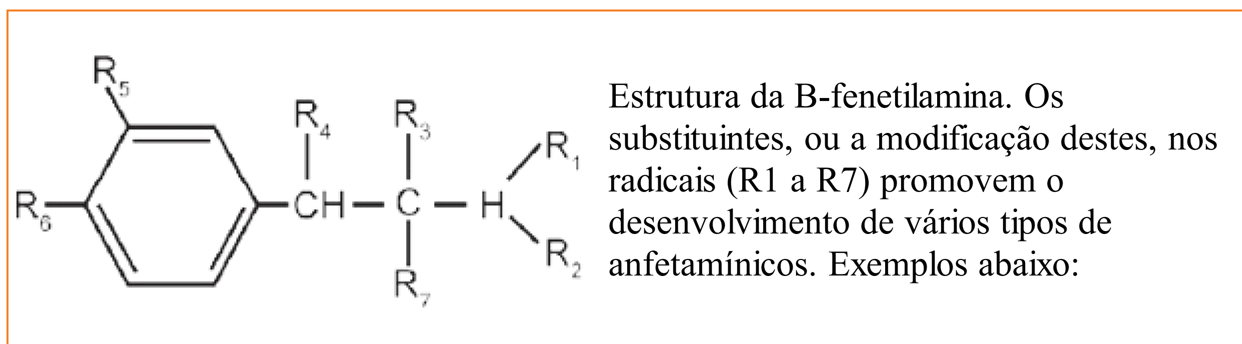
6. Tipos:

	Origem/Química	– Semissintéticas e sintéticas. Derivadas das beta-fenetilaminas. Ver *esquema* adiante. – O termo é originário do composto anfetamina (protótipo do grupo) e também dá nome ao grupo como um

ANFETAMINAS		todo.
	Principais representantes	– Anfetamina, metanfetamina, femproporex, dietilpropiona, mazindol etc.
	Cinética (usualmente por Via Oral)	– Rápida absorção no trato gastrointestinal (pico de concentração plasmática entre 1 e 2 horas, completa entre 4 e 6 horas). – Ligação com proteínas plasmáticas (15 a 35%) e distribuição aos tecidos, sobretudo SNC (suspeita-se que tenham transportadores específicos que facilitam a passagem dos anfetamínicos pela BHE) e liquor. – Sofrem metabolização hepática, contudo também podem ser excretadas inalteradas na urina (a maioria dos derivados é convertida em metanfetamina ou anfetamina). Ver abaixo em *dica/esquema*.
	Dinâmica *(ver abaixo esquema da estrutura química)*	– Simpatomiméticos centrais. *Ver na Parte IV – Sistema nervoso*. – Ação direta em receptores adrenérgicos (alfa e beta). – Ação indireta (estimulação da síntese, inibição da degradação e/ou bloqueio da recaptação de neurotransmissores).
	Efeitos periféricos (resultantes da elevação de NE)	– Relacionados a atividade simpática. *Ver na Parte IV – Sistema nervoso*.
	Efeitos	– Estereotipias (decorrentes da elevação de DA).

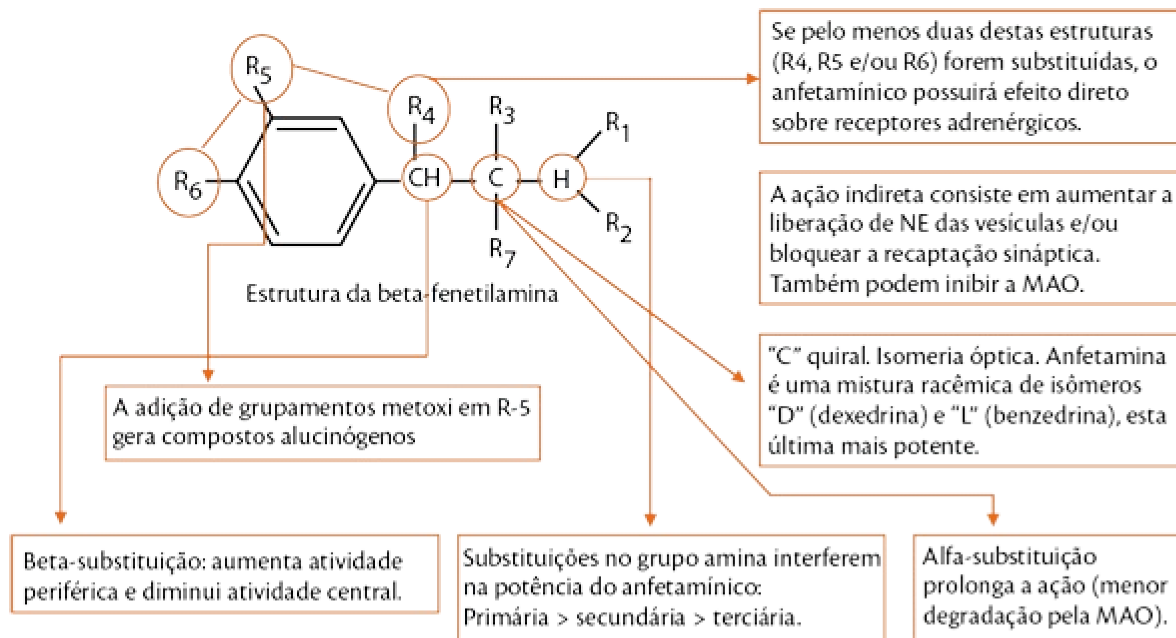
ANFETAMINAS	comportamentais	– Agressividade. – Anorexia.
	Efeitos adversos	– Resultantes da estimulação excessiva do simpático, sobretudo no sistema cardiovascular (principal *causa mortis*). – Efeitos neuropsíquicos que incluem a depleção de neurotransmissores e alterações metabólicas cerebrais (sobretudo a metanfetamina) – ação neurotóxica.
	Formas de uso abusivo	– *Rebites (aumentam vigília)*. – *Emagrecimento (decorrente de padrões estéticos)*. – *Speed (anfetamina intravenosa)*. – *Meth, Ice, Crystal* (metanfetamina, normalmente fumada. Euforia). – *doping (elevam desempenho)*.
	Tolerância e dependência	– Sim (em especial *meth* e *speed)* – taquifilaxia. – Retirada do fármaco relacionada a possibilidade de apatia, letargia, fadiga, ansiedade e depressão severa (tendências suicidas).
	Tratamento das intoxicações	– Sintomático (benzodiazepínicos). – Acidificação da urina (detoxicação). – Lavagem gástrica com carvão ativo.
		– Descongestionantes nasais (venda livre). – Anorexígenos (controlados pela ANVISA – *atualmente femproporex, mazindol e dietilpropiona foram impedidos de uso pela Anvisa,*

	Situação legal	*enquanto a sibutramina passou a ter regras de prescrição mais rígidas*). – Derivados anfetamínicos alucinógenos (proscritos) – ver Parte VII – Toxicologia.



Estrutura da B-fenetilamina. Os substituintes, ou a modificação destes, nos radicais (R1 a R7) promovem o desenvolvimento de vários tipos de anfetamínicos. Exemplos abaixo:

Anfetamínico	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
Anfetamina	H	H	H	H	H	H	CH3
Dietilpropiona	CH2CH3	CH2CH3	H	O	H	H	CH3
Efedrina	H	CH3	H	OH	H	H	CH3
Femproporex	Ch2CH2N	H	H	H	H	H	CH3
Metanfetamina	CH3	H	H	H	H	H	CH3



DICA 

Para se entender o mecanismo de biotransformação das anfetaminas (e de todas as drogas de um modo geral) é importante conhecer a estrutura química do composto, bem como recordar dos fundamentos da cinética (que no caso da biotransformação envolvem especialmente a tentativa de produção de compostos mais hidrossolúveis).

As reações de biotransformações mais comuns para anfetaminas são:

– N-desalquilação (para anfetamínicos N-substituídos).

– Beta-hidroxilação da cadeia lateral.

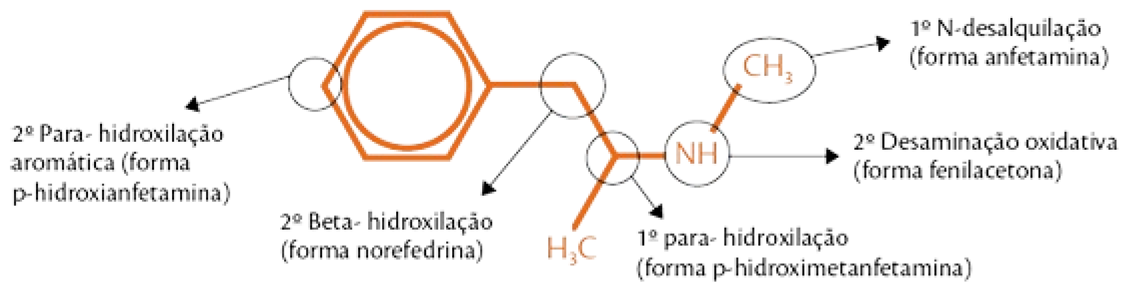
– Para-hidroxilação.

– Hidroxilação aromática na posição 4.

– Desaminação oxidativa.

– Conjugação com átomo de nitrogênio.

Esquema resumido:



O produto final gerado será o ácido benzoico (oriundo da fenilacetona) que se unirá à glicina para formar o ácido hipúrico (16% da excreção).

IMPORTANTE 

A excreção de anfetamínicos é dependente do pH (ver o porquê na Parte II – Farmacocinética). Fator este de grande importância na determinação de tolerância metabólica e no tratamento de intoxicações.

pH urinário normal	30% da dose terapêutica são excretados inalterados.	T1/2 – 10 horas
pH urinário acidificado	60% da dose terapêutica são excretados inalterados (tolerância metabólica. A acidificação também pode ser induzida para efeitos de desintoxicação).	T1/2 – 7 a 8 horas
pH urinário alcalinizado	5% da dose terapêutica são excretados inalterados (reabsorção tubular. Potencializa a ação da droga).	T1/2 – 18 a 30 horas

A metanfetamina, muito usada como droga de abuso nos EUA e também com incidência no Brasil, tem, sobretudo em função da via de administração empregada (fumada), ações extremamente severas no organismo, em especial no sistema cardiovascular e neuropsíquico. Gera danos ao sistema de transporte que provoca o acúmulo da DA na pré-sinapse provocando falhas cognitivas e motoras, com potencial neurotóxico. Ademais, também diminui a atividade da triptofano-hidroxilase, reduzindo as taxas de 5-HT e contribuindo para outras desordens psíquicas.

Os anfetamínicos têm sido muito empregados com finalidade de *dopping*. A

razão é o estímulo da adenilatociclase, elevando a produção de AMPc. Este, por sua vez, estimula a fosforilase que transforma o glicogênio em glicose-6-fosfato que, pela glicólise, formará o ATP – fonte de energia para atividades violentas e rápidas.

METILFENIDATO (Ritalina)	– Simpatomimético com ação semelhante à anfetamina, porém sem causar elevação da pressão arterial, aumento da frequência cardíaca e anorexia. – Absorção gastrointestinal, metabolização hepática e excreção renal. – A principal aplicação clínica se dá no tratamento da síndrome hipercinética em crianças e na narcolepsia. – Atualmente tem sido bastante empregado como "*dopping* cognitivo", em específico devido a atribuição de propriedades de favorecer a concentração.
PEMOLINA	– Derivado oxazolidínico (diferente da anfemina e metilfenidato). – Simpatomimético com ação intermediária entre anfetamina e cafeína. – A principal aplicação clínica se dá no tratamento da síndrome hipercinética em crianças e na narcolepsia.
CAFEÍNA	– Xantina natural. – Usualmente absorvida no trato gastrointestinal. – Clinicamente é utilizada no tratamento da enxaqueca. – Eleva AMPc e desta forma aumenta as concentrações de ATP. – Bloqueio da inibição pós e pré-sináptica.
COCAÍNA	– Alcaloide natural. – Será melhor detalhada na Parte VII – Toxicologia.

CAPÍTULO 3 ANTIDEPRESSIVOS

1. Definição: fármacos destinados ao tratamento dos transtornos do afeto, representados pela *depressão* (rebaixamento do humor).
2. Depressão: genericamente é definida como a relação humana normal diante de uma perda importante. Pode ser representada por um único episódio ou por episódios recorrentes, tornando-se crônica (transtorno dístimico ou do afeto). Em psiquiatria é caracterizada como uma doença psíquica importante que envolve diminuição do humor e comprometimento funcional.

HIPÓTESES PARA DEPRESSÃO	
Hipótese monoaminérgica	Diminuição de neurotransmissores (NE – *depressão noradrenérgica* e 5-HT – *depressão serotoninérgica*) nas sinapses em locais específicos.
Hipótese sobre alterações de receptores	Surgiu em decorrência da observação de que antidepressivos levam tempo até que se restabeleça o humor. Trata da hipersensibilidade ("up-regulation"): a) Receptores pós-sinápticos beta-adrenérgicos que inibem a liberação de serotonina. b) Receptores alfa-2adrenérgicos (autorreceptores) que diminuem os níveis de NE.
Hipótese imunológica	Alteração da função imune pode produzir substâncias que modificariam o metabolismo de neurotransmissores, influenciando em suas funções e tornando maior a susceptibilidade a outras doenças, entre elas a depressão.

3. Sintomas da depressão maior: sentimentos de tristeza e desespero profundos, com ausência total de prazer, autodepreciação e hostilidade. Há risco elevado de cometimento de suicídio.
4. Tratamento de escolha: antidepressivos.
5. Ação geral dos antidepressivos: nos mecanismos corticais, límbicos, hipotalâmicos e no tronco cerebral; regulando a vigília, consciência, afeto e

partes autônomas.

6. Tratamento a pacientes refratários: eletroconvulsoterapia – ECT (útil, sobretudo, na depressão aguda).

7. Situação legal: sujeitos a controle pela ANVISA.

8. Tipos principais:

TRICÍCLICOS (imipramina, nortriptilina, amitriptilina etc.)	– Possuem efeitos anticolinérgicos (inibem receptores muscarínicos) diminuindo a motilidade gastrointestinal, podendo comprometer a absorção. – Distribuição: ligados a alfa1-glicoproteína ácida. – Inibem recaptação de NE (inibição do TNE) e de 5-HT (inibição da SERT). – Agonista de receptores adrenérgicos alfa-1. – Afinidade por heterorreceptores adrenérgicos alfa-1 (aumentam indiretamente a concentração de 5-HT). – Dessensibilizam autorreceptor alfa-2 (promovendo elevação dos níveis de catecolaminas). – Dessensibilizam receptores pós-sinápticos beta-adrenérgicos (promovendo elevação dos níveis de 5-HT). – Regularizam liberação de glicocorticoides, prostaglandinas e citocinas (hipótese imunológica). – A diminuição da sensibilidade de receptores muscarínicos provoca ação anticolinérgica, responsável por alguns efeitos adversos, os quais podem ser tratados com fisostigmina e neurolépticos.
IMAO (iproniazida, fenelzina, clorgilina, harmina etc)	– Inibem a MAO (variedade “a”, “b” ou ambas) promovendo maiores concentrações de catecolaminas. – Distribuídos conforme a localização da MAO. – Potencializam ação de outras drogas, especialmente estimulantes. – Podem gerar hipertermia (“doença do queijo”) se administrados concomitantemente com derivados lácteos que possuem tiramina (ao inibirem a MAO-A a tiramina deixa de ser metabolizada e se acumula causando sérios problemas cardíacos).

Não-IMAO/Não-Tricíclico ISRS (inibidores setetivos da recaptação de serotonina) – principal Fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram etc.	– Têm elevado T1/2 – dose única diária. – Bloqueiam a recaptação de 5-HT (ligação à SERT). – Dessensibilizam autorreceptores 5-HT1a/7/d (mantendo os níveis de 5-HT). – Dessensibilizam receptores 5-HT2 (contribuem para melhor ação da serotonina) – teoria da regulação de receptores. – Estimulam receptores pós-sinápticos serotoninérgicos (podem gerar efeitos adversos digestivos – náuseas e vômitos, e sexuais – diminuição da ejaculação e anorgasmia).

ATENÇÃO 

Os antidepressivos diferem dos psicoestimulantes, uma vez que (em que pese poderem elevar concentração de DA) não bloqueiam diretamente o TDA (transportador de DA). Ademais, os psicoestimulantes não tratam transtornos do humor, agindo mais sobre a vigília.

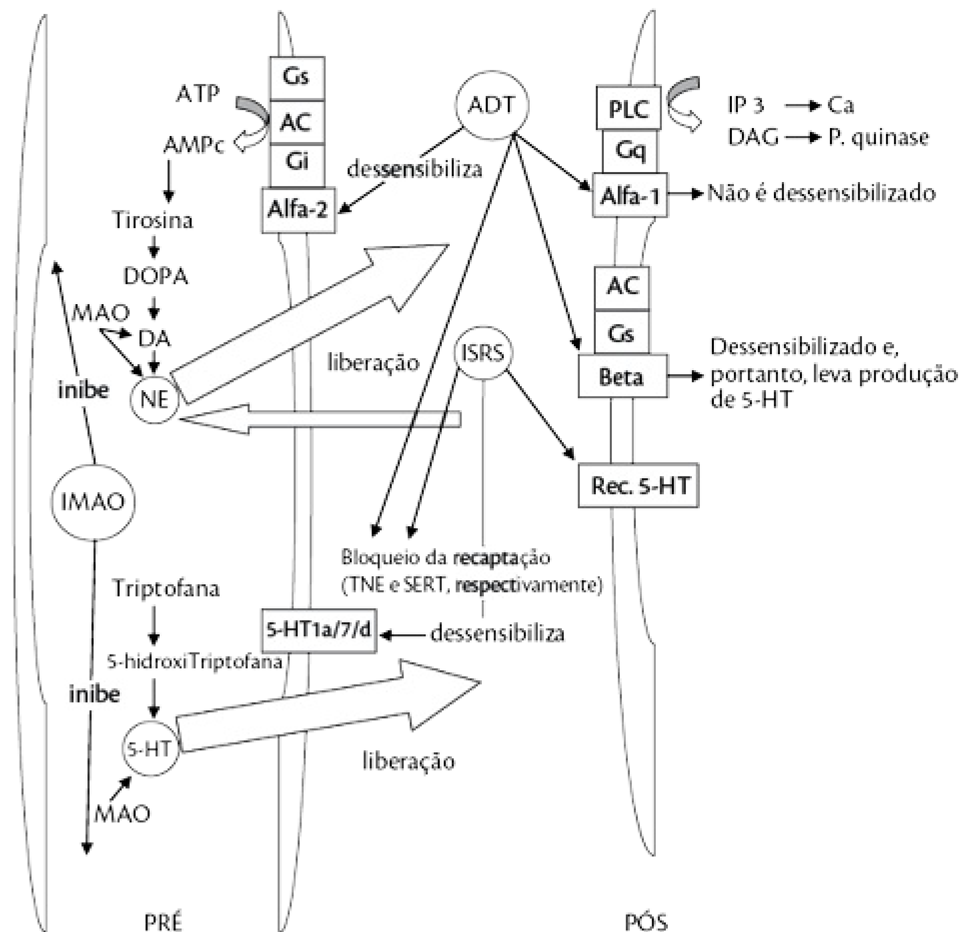
Os receptores alfa-2 incluem autorreceptores pré-sinápticos que regulam a liberação de NE, diminuindo sua produção, por inibição da adenilciclase (Gi) e assim contribuindo para manutenção da homeostasia (*feedback* negativo). Todavia, a ligação excessiva a estes receptores gera dessensibilização, permitindo que os níveis de NE se elevem e, desta forma, contribuindo para o efeito antidepressivo.

Os receptores pós-sinápticos beta-adrenérgicos interferem no metabolismo da 5-HT, diminuindo a produção. Portanto, ao promover a dessensibilização destes receptores, ocorre contribuição para o efeito antidepressivo (permite a elevação da 5-HT)

Os antidepressivos são metabolizados pela CYP e, no caso de alguns subtipos desta família, podem fazer inibição enzimática interferindo na metabolização de outros fármacos, gerando aumento das concentrações séricas (ex.: benzodiazepínicos e barbitúricos).

As ações anticolinérgicas são caracterizadas por manifestações psicóticas e por ações periféricas inversas àquelas verificadas para o SNA parassimpático, ou seja,

causam taquicardia, secura na boca, constipação etc.



CAPÍTULO 4 ANTIPARKINSONIANOS

1. Definição: fármacos empregados no tratamento do mal de Parkinson (doença neurovegetativa manifestada por tremores, bradicinesia (lentidão de movimentos) e rigidez muscular.

2. Causa do mal de Parkinson: diminuição dos níveis de dopamina na via estriatal (naturalmente rica em acetilcolina – excitatória / dopamina –

inibitória).

3. Objetivo do tratamento: restabelecer o equilíbrio do sistema ACh/DA e manter a autonomia do paciente.

AGENTES ANTIPARKINSONIANOS	
LEVODOPA	Pró-droga. Descarboxilada em DA (menos de 1% chega ao cérebro, necessitando maiores doses ou administração conjunta de carbidopa, benserazida ou de inibidores da COMT (tolcapone, entacapone), que diminuem a ação enzimática, permitindo maiores concentrações cerebrais da levodopa).
ANTICOLINÉRGICOS	A redução da DA gera hiperatividade funcional do sistema colinérgico provocando elevação de ACh, ocasionando o Parkinson. Assim, diminuir a atividade colinérgica é útil em aumentar indiretamente as concentrações de DA. Ex.: triexifenidil – bloqueio dos receptores colinérgicos nos gânglios da base e inibição da recaptação de DA.
SELEGELINA	IMAO-B. Inibe a degradação de dopamina e bloqueia sua recaptação.
AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS	Bromocriptina, prigolida.
AMANTADINA	Elevação da liberação de dopamina nos gânglios da base.

IMPORTANTE 

As baixas concentrações de dopamina nos gânglios da base contribuem para ocorrência do Parkinson. Contudo, elevadas concentrações (que podem ser obtidas em razão do tratamento do Parkinson) podem gerar outra doença

psíquica, conhecida com esquizofrenia, considerada um distúrbio psicótico, cujo tratamento é feito à base de neurolépticos.

CAPÍTULO 5 Agentes antipsicóticos (neurolépticos)

1. Definição: fármacos destinados ao tratamento de distúrbios psicóticos como a mania e a psicose, abrangendo entre outras doenças a esquizofrenia (fase maníaca da doença bipolar), caracterizada por pensamento desordenado e retraimento emocional, associados a delírio (falsas crenças) e alucinações auditivas (sensações anormais).
2. Causas da esquizofrenia:
   a. Idiopáticas: psicoses agudas e recorrentes.
   b. Genéticas: possivelmente há envolvimento de sistemas multifatoriais poligênicos, aliado a fatores ambientais.
   c. Neuroquímicas: hiperfunção dopaminérgica central.

POSSÍVEIS CAUSAS DA HIPERFUNÇÃO DOPAMINÉRGICA CENTRAL

Elevação da síntese e liberação de dopamina.
Deficiência no metabolismo da dopamina.
Hipersensibilização de receptores pós-sinápticos dopaminérgicos.

3. Ação dos antipsicóticos: redução dos níveis cerebrais de dopamina.
4. Mecanismo:
   a. Antagonismo de receptores dopaminérgicos (especialmente D2) – exceção clozapina.
   b. Afinidade por receptores D1, D4, 5-HT2a, alfa-1 e H1 (especialmente a

clozapina).

5. Efeitos:

   a. Sedação e hipotensão (início do tratamento – antagonistas alfa-1).

   b. Antieméticos (zona de gatilho quimiorreceptora do bulbo).

   c. Melhora dos sintomas psicóticos de alucinação e delírio (principal).

6. Efeitos adversos:

   a. Diminui o limiar da convulsão (podem induzir convulsões).

   b. Efeitos extrapiramidais (longo prazo: hipersensibilização dopaminérgica na via nigroestriatal, alterações na neutrotransmissão colinérgica, gabaérgica e serotoninérgica e superprodução de radicais livres).

   c. Elevação da produção de prolactina (bloqueio das ações hipofisárias de neurônios dopaminérgicos tuberoinfundibulares).

   d. Tremores (Parkinson farmacológico – depleção de DA na via nigroestriatal).

   e. Síndrome neuroléptica maligna (desregulação da temperatura corporal, sistema cardiovascular e respiratório – mediados pelo hipotálamo).

Todavia, possuem elevado índice terapêutico e casos de *overdose*, em situações clínicas normais, são bastante raros.

ATENÇÃO	
Efeitos extrapiramidais	Efeitos antidopaminérgicos nos gânglios da base e hipotálamo.
Efeitos antipsicóticos	Efeitos antidopaminérgicos no sistema límbico e mesocortical.

IMPORTANTE	
ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS	Promovem efeitos

(haloperidol e clorpromazina)	extrapiramidais.
ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS (clozapina, aripiprazol, quetiapina, ziprasidona e risperidona)	Riscos menores de feitos extrapiramidais.

7. Situação legal: sujeitos a controle pela ANVISA.

8. Cinética:

a. Absorção:

I. Via oral: errática e imprevisível.

II. IM: melhor biodisponibilidade.

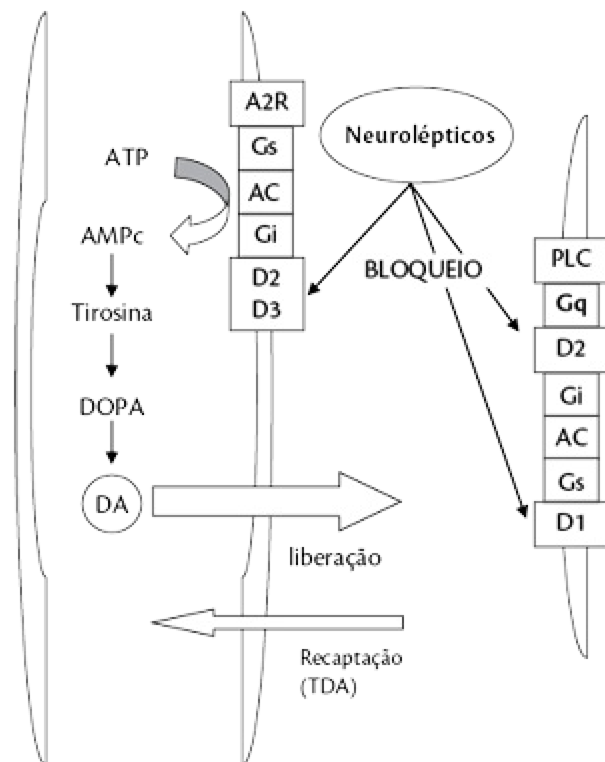
III. Metabolização: oxidação pela CYP, glicuronidação e sulfatação.

IV. Excreção: renal e biliar. Tende a ser lenta (responsável pela exacerbação *retardada* da psicose após a retirada do medicamento – dando a falsa impressão de cura).

ATENÇÃO 

O emprego de neurolépticos bloqueia autorreceptores D2 e D3 responsáveis pela regulação na produção de dopamina. Tal ação, inicialmente, gera elevação dos níveis de dopamina mas que, no entanto, não conseguirão se ligar nos receptores pós-sinápticos D2 e D1 em função de também se encontrarem bloqueados.

Esquema resumido:



CAPÍTULO 6 HIPNÓTICOS, SEDATIVOS, ANSIOLÍTICOS E ANTICONVULSIVANTES

1. Definição: drogas que diminuem a atividade de células especializadas e, portanto, são responsáveis por induzir a vários estágios da sedação:

Sedação	Estágio superficial. Redução da atividade, moderação da excitação e "calmante". Relaxamento.
Hipnose	Entorpecimento e facilitação do início e manutenção do sono.
Anestesia geral	Perda da consciência.
Coma	Perda da consciência sem garantias da manutenção das funções vitais.

2. Espectro de ação:

Hipnóticos e sedativos	Tratamento da insônia: baixa qualidade do sono caracterizada pela dificuldade em iniciá-lo e/ou mantê-lo.	Tipos de insônia: – transitória (até 3 dias). – curta (de 3 dias a 3 semanas). – prolongada (superior a 3 semanas).
Ansiolíticos	Tratamento da ansiedade: disfunção do SNC causada pelo próprio homem no ideal de construir uma estrutura social que lhe pareça adequada. Resposta ao estresse ou ao ambiente externo.	Tipos: – transtorno do pânico – TOC – agorafobia – fobias sociais – etc.
Anticonvulsivantes	Tratamento da epilepsia: transtorno neurológico com crises generalizadas ou parciais.	Tipos: – generalizadas (ambos os hemisférios cerebrais – fundo genético) – parcial (um ou mais focos – agressão aguda ao SNC)

3. Representantes: as principais drogas empregadas são os barbitúricos e os benzodiazepínicos.

		Ação em todo o SNC. Aumentam o tempo total de sono e diminuem a

BARBITÚRICOS	Características gerais	quantidade de episódios de despertar, provocando todos os estágios da sedação.
	Estrutura química	Derivados do ácido barbitúrico (que é originário da reação entre ácido malônico e ureia).
	Espectros de ação	– ultracurta (tiobarbitúricos). – curta (hexobarbital, pentobarbital, secobarbital). – intermediária (aprobarbital, amobarbital). – longa (barbital, fenobarbital).
	Metabolização	Pela CYP: – Oxidação da cadeia lateral. – Dessulfuração. – Desmetilação.
	Excreção	– Urinária. – pH dependente.
	Ação	Ligação a receptores GABAa (subunidades alfa e beta) potencializando a ação inibitória do GABA (elevação do tempo de abertura dos canais de cloro).
	Intoxicação	– Alteração da consciência. – Depressão de centros respiratórios. – Depressão de centros vasomotores.
	Estágios da intoxicação	– Estágio 1: estupor, porém com resposta a estímulo verbal. – Estágio 2: sem resposta a estímulo verbal, porém reflexos e sinais vitais presentes. – Estágio 3: sem reflexos, porém sinais vitais presentes.

		– Estágio 4: sinais vitais instáveis.
BARBITÚRICOS	Tolerância	– Cinética (indução da metabolização e manipulação urinária). – Dinâmica (adaptação do tecido nervoso decorrente da diminuição das respostas).
	Síndrome de abstinência	Alucinações. Delírios. Convulsão. Hiperatividade. Irritabilidade. Etc.
	Tratamento	– Suporte (ventilação pulmonar, glicose/tiamina, naloxone – antagonista opioide). – Lavagem gástrica/êmese. – Manipulação urinária (aumento da eliminação por alcalinização da urina). – Diálise.
	Situação legal	Controlados pela ANVISA.

IMPORTANTE 

A administração de barbitúricos varia conforme a indicação clínica. Assim, como hipnóticos podem ser administrados por Via Oral. Como anticonvulsivantes podem ser administrados por via oral e Intramuscular e como anestésicos por via Intravenosa.

As diferenças no tempo de ação entre as categorias de barbitúricos são conferidas pela estrutura química da droga. Quanto mais lipossolúvel maior e mais rápido é o acúmulo cerebral (início da ação), porém em função da redistribuição (neste caso a metabolização pouco contribui) a duração da ação também será mais rápida (ação ultracurta). Desta forma, quanto menos lipossolúvel mais lento será o início da ação, porém mais duradoura ela será (ação longa).

Barbitúricos de ação ultracurta e curta originam metabólitos polares e inativos.

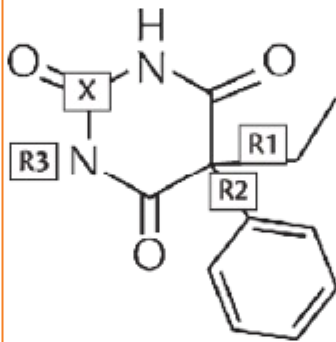
Barbitúricos de ação intermediária e longa geram metabólitos ativos e também podem ser excretados inalterados pela urina.

A ação de inibição provocada pelos barbitúricos atinge todos os estados da sedação.

São potentes indutores enzimáticos e podem acelerar o próprio metabolismo, bem com interferir no metabolismo de outras drogas, alterando-lhes o espectro de ação.

Em função dos potenciais riscos decorrentes do emprego, foram, em grande parte, substituídos pelos Benzodiazepínicos.

Esquema da estrutura



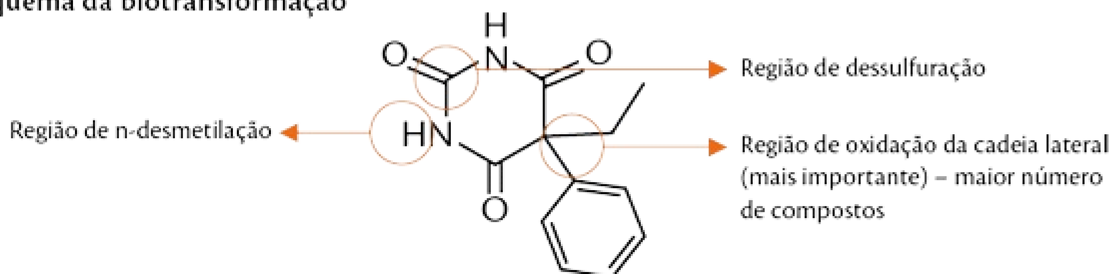
Estrutura química do fenobarbital

As modificações nos radicais R1, R2, R3 e X da estrutura do ácido barbitúrico fornecem os diferentes tipos de barbitúricos, sendo possível alterar a lipossolubilidade tornando-os mais potentes.

Ex1: R1 etil / R2 fenil – fenobarbital

Ex2: R1 etil / R2 metilbutil / X enxofre - tiopental

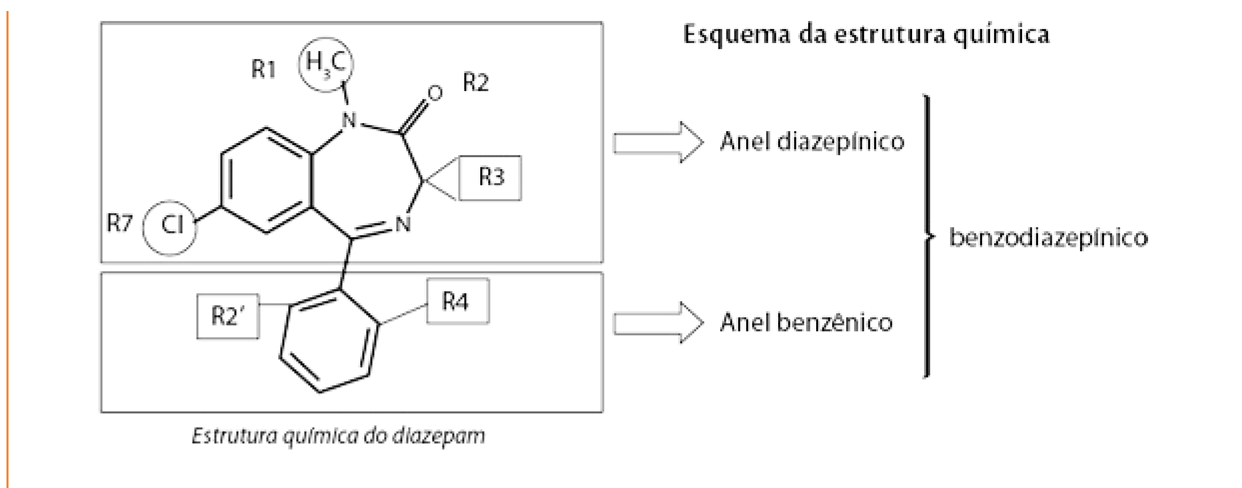
Esquema da biotransformação



	Características gerais	É o grupo mais empregado. Não promovem anestesia uma vez que há manutenção da consciência.

BENZODIAZEPÍNICOS	Estrutura química	Anel benzênico unido a anel diazepínico.
	Representantes	Diazepam Bromazepam Clonazepam Cloridazepóxido Flunitrazepam Midazolam Etc.
	Espectros de ação	– hipnóticos (diminui a latência do sono e o número de episódios de despertar, bem como elevando o tempo de sono. Com menor T 1/2). – ansiolíticos. – anticonvulsivantes (com maior T 1/2). – relaxantes. – indutores de amnésia.
	Absorção	Usualmente por Via Oral. Bem absorvidos no trato gastrointestinal. Via IM possui absorção lenta e por via IV pode haver perigo.
	Metabolização	Pela CYP: N-desmetilação hidroxilação nitrorredução conjugação geram outros metabólitos ativos
	Excreção	Urinária (metabólitos).
		Interagem com receptores

	Ação	específicos localizados paralelamente ao R-GABA. A ligação do benzodizepínico no receptor desloca a Gaba-modulina facilitando a ação do NT GABA. A ação é *indireta e condicionada à presença do neurotransmissor GABA* (elevam a frequência de abertura do canal de cloro). São mais seguros que os barbitúricos.
BENZODIAZEPÍNICOS	Intoxicação	Alteração da consciência. Depressão de centros respiratórios. Depressão de centros vasomotores.
	Tolerância	Leve e específica para cada tipo de efeitos. É dinâmica (sensibilização do receptor, modificação no acoplamento R-BDZ/R-GABA com diminuição dos efeitos agonistas e ampliação dos efeitos antagonistas).
	Síndrome de abstinência	Rara. Pode surgir com altas doses ou pela administração excessivamente prolongada.
	Tratamento	Antídoto – *Flumazenil* (antagonista de receptores de BDZ).
	Situação legal	Controlados pela ANVISA.

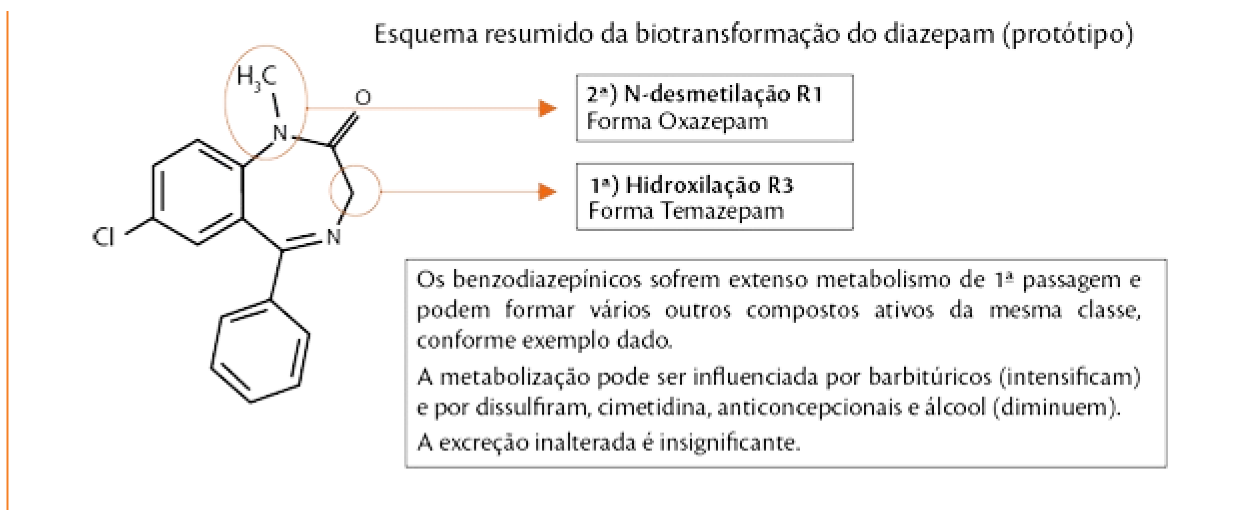


Estrutura química do diazepam

ALGUNS TIPOS DE BENZODIAZEPÍNICOS	
BROMAZEPAM	R7 – Br
CLONAZEPAM	R7 – NO2 e R2' – Cl
CLORDIAZEPÓXIDO	R2 – NHCH3 e R7 – Cl
DIAZEPAM	R1 – CH3 e R7 – Cl
FLUNITRAZEPAM	R1 – CH3, R4 – F, R7 – NO2

Os diferentes radicais que formam os mais variados tipos de benzodiazepínicos alteram a lipossolubilidade da classe em mais de 50 vezes, fornecendo vários tipos de espectros de ação, influenciando diretamente nos tempos de ½ vida.

Ex.: diazepam é menos lipossolúvel (T 1/2 de 24 horas – alto).



Outras reações de biotransformação dos benzodiazepínicos são a nitrorredução (posição R5) e conjugação (normalmente na posição 3-OH (R3 – previamente hidroxilado).

IMPORTANTE 

Alguns metabólitos ativos dos benzodiazepínicos podem possuir T1/2 maior que o composto original, prolongando a ação da droga.

Ex.: flurazepam (T1/2 vida de 2 horas), que gera composto ativo com T 1/2 de 50 horas).

Os benzodiazepínicos são tidos como os hipnóticos ideais, uma vez que possuem ação sustentada e de rápido início, bem como não geram efeitos residuais.

Possuem elevado índice terapêutico, baixa indução enzimática e pouca propensão à dependência física.

Benzodiazepínicos atuam de forma indireta, ligando-se a receptores específicos que potencializam a ação do neurotransmissor GABA, favorecendo a abertura do canal de cloro. São mais seguros que os barbitúricos (que atuam de forma direta, independente do GABA).

Ademais, os benzodiazepínicos elevam a frequência de abertura do canal, enquanto os barbitúricos aumentam o tempo de abertura (mais potentes).

Os receptores de benzodiazepínicos possuem vários ligantes e, se comparados com o diazepam, possuem agonistas totais (zolpidem e zolpiclone), agonistas parciais, antagonistas (flumazenil) e agonistas inversos.

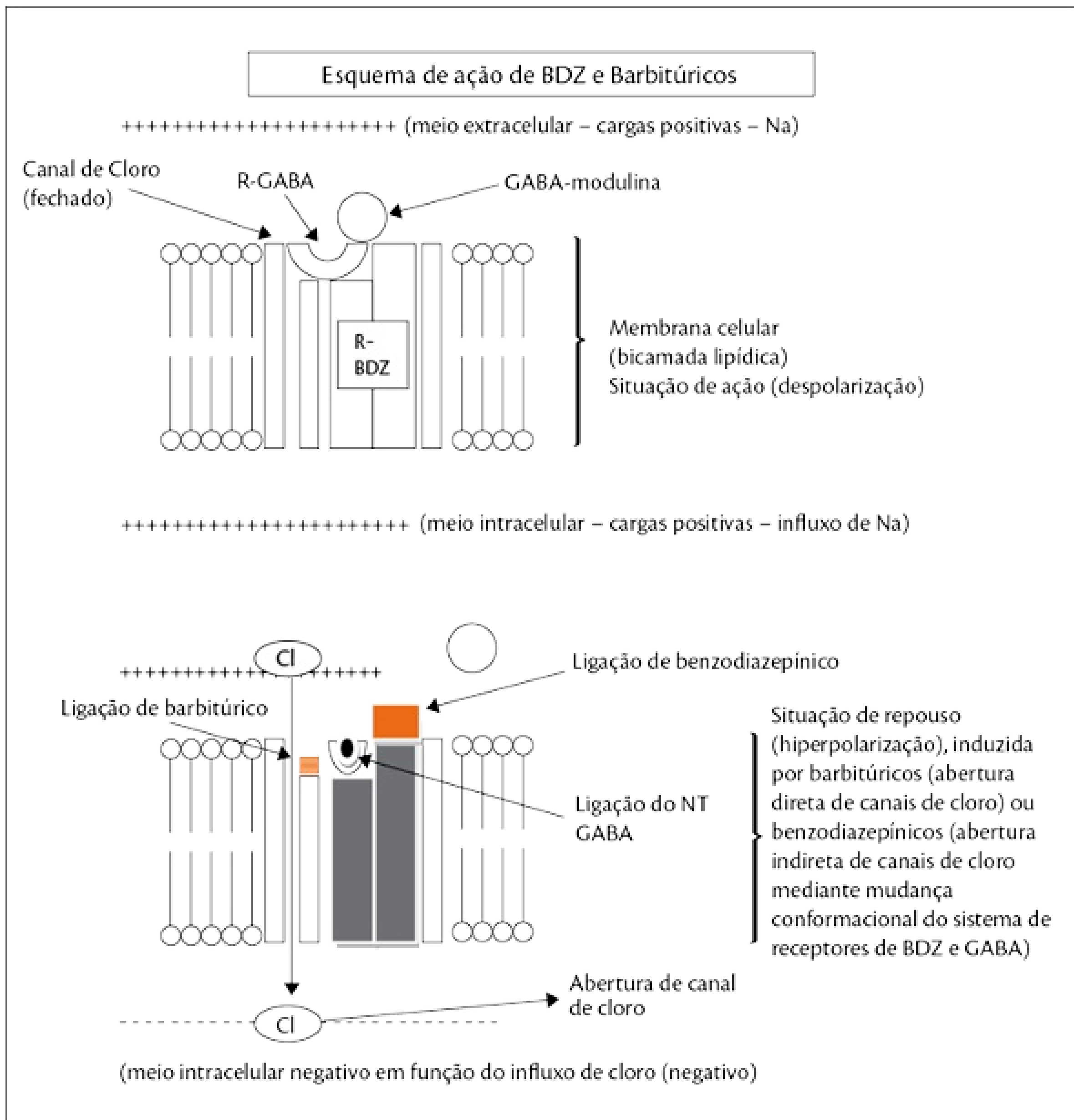
O flumazenil é o antídoto para intoxicações com benzodiazepínicos, pois

antagoniza os efeitos desta classe de drogas. Deve ser administrado por via intravenosa em função de sua alta metabolização hepática e é específico para benzodiazepínicos, não possuindo utilidade para intoxicações com barbitúricos.

O flunitrazepam (*rohypinol*), bem como alguns outros benzodiazepínicos, possui possibilidade de induzir amnésia, razão pela qual (associado à facilidade de acesso – em que pesem regras para a dispensação deste princípio ativo, a obtenção de receitas é um empecilho transponível quando se tem intenção criminosa) podem ser usados em práticas relacionadas a crimes sexuais e roubos.

Ele possui forma de apresentação característica (verde e azul) com o objetivo de dificultar sua aplicação indevida.

A retirada da droga pode causar recorrência dos efeitos rebote e mais raramente síndrome de abstinência.



OUTROS AGENTES ANSIOLÍTICOS	
Gaba derivados	Pouco lipofílico e de difícil penetração na BHE. Pouco empregado.
Buspirona e outras azapironas (gepirona,	– ansiolíticos de 2ª geração. – tratamento de ansiedade ou disforia moderadas. – promovem ação antidopaminérgica. – não promovem efeitos extrapiramidais, nem interagem com receptores de BDZ e nem

ipsapirona e tiospirona)	facilitam a ação do GABA. – possui afinidade seletiva por receptores 5-HT1a (agonista parcial). – baixo risco de suicídio.
Diversos	Beta-bloqueadores que diminuem efeitos periféricos do nervosismo. Produtos naturais: valeriana e princípios do maracujá.

OUTROS AGENTES ANTICONVULSIVANTES	
Potencializadores do GABA	Ativam receptores gabaérgicos promovendo a abertura do canal.
Inibidores da função de canais de sódio e potássio	Bloqueiam canais impedindo a geração do potencial de ação. Ex.: fenitoína, carbamazepina.
Inibição de glutamato	Modulam canais de cálcio (R-NMDA) Ex.: lamotrigina.

CAPÍTULO 7 Anestésicos gerais

1. Definição: drogas que deprimem o SNC de forma a possibilitar a realização de procedimentos cirúrgicos, ou nocivos/desagradáveis. Drogas que promovem a anestesia.

IMPORTANTE 

A prática da anestesia não tem terapêutica nem diagnóstica.

2. Características gerais: baixo índice terapêutico e ações secundárias

diversas sobre outros sistemas orgânicos.

3. Objetivos:
   a. Diminuição dos efeitos nocivos oriundos das técnicas de anestesia e dos agentes eventualmente empregados.
   b. Manutenção do equilíbrio corporal durante procedimentos cirúrgicos.
   c. Melhora de quadros pós-operatórios (diminuição do estresse pós-cirúrgico).
4. Efeitos:

HEMODINÂMICOS	– diminuição da pressão sanguínea arterial sistêmica. – vasodilatação direta. – depressão do miocárdio. – embotamento do controle barrorreceptor. – diminuição do tônus simpático (risco para pacientes com traumatismo).
RESPIRATÓRIOS	– redução ou eliminação do estímulo respiratório. – diminuição da permeabilidade das vias respiratórias. (em cirurgias deve ser feita ventilação com emprego de relaxantes musculares).
HIPOTERMIA	– vasodilatação periférica que aumenta a transferência de calor. – diminuição da taxa metabólica (promove a diminuição da geração de calor).
NÁUSEAS E VÔMITOS	– ação na zona quimiorreceptora de gatilho nos centros do vômito localizados no tronco cerebral (modulação por 5-HT, histamina, ACh e DA).

5. Efeitos pós-cirúrgicos: resultantes das intensas modificações fisiológicas que acompanham a recuperação da anestesia geral – hipertensão, taquicardia, isquemia miocárdica, excitação, choro, gemidos, tremores, dor,

obstrução das vias respiratórias etc.

Os anestésicos locais e/ou opioides podem ser administrados de forma controlada por via epidural a fim de auxiliar no tratamento dos efeitos pós-cirúrgicos, especialmente aqueles relacionados à dor.

6. Ação: anestesia geral (depressão global, **porém reversível**, do SNC gerando perda da resposta e da percepção aos estímulos externos).

COMPONENTES DO ESTADO ANESTÉSICO
Amnésia.
Imobilidade à estimulação nociva (medida da potência do anestésico. Dada em concentração alveolar mínima – *CAM*).
Atenuação das respostas autônomas à estimulação nociva.
Analgesia.
Inconsciência.

7. Local de ação: em vários níveis do SNC (neurônios sensoriais periféricos, medula espinhal, tronco cerebral e córtex) variando de acordo com o tipo de composto.

8. Mecanismo de ação:

   a. Hiperpolarização de neurônios (diminuição da probabilidade de que um potencial de ação seja iniciado a partir da liberação de um neurotransmissor).

   b. Inibição de sinapses excitatórias.

   c. Potencialização de sinapses inibitórias (ações pré e pós-sinápticas).

9. Mecanismo de ação molecular: canais iônicos controlados por ligantes.

   a. Potencializam ação do GABA (se ligam não competitivamente a subunidades nos receptores GABAa).

   b. Potencializam a ação da glicina (especialmente na medula espinhal e

tronco cerebral).

c. Inibem alguns receptores nicotínicos.

d. Inibem receptores de glutamato – R-NMDA (cetamina, NO, ciclopropano e xenônio).

e. Ativação de canais de K+ (anestésicos inalatórios halogenados).

10. Classificação dos anestésicos gerais:

a. Parenterais.

b. Inalatórios.

ANESTÉSICOS PARENTERAIS
– compostos heterocíclicos ou aromáticos substituídos. – são pequenos e hidrofóbicos. – rápida distribuição para tecidos mais perfundidos (cérebro e medula espinhal) com posterior distribuição a músculos e vísceras. – a limitação da ação anestésica deriva mais da redistribuição do que da metabolização (t ½ vida depende do contexto entre droga armazenada e droga circulante). – a variabilidade individual na sensibilidade a anestésicos parenterais é atribuída a fatores farmacocinéticos.

TIPOS DE ANESTÉSICOS PARENTERAIS	
BARBITÚRICOS	– Usualmente barbitúricos de ação ultracurta. – Exemplos: tiopental, tiamilal, metoexital. – Reduzem o metabolismo cerebral e protegem da isquemia (reduzem o consumo de oxigênio cerebral). – Podem causar apneia (promovem depressão respiratória) quando em dosagens elevadas ou juntamente com opiáceos. Também podem induzir crises fatais de porfiria. – Aparentemente não deflagram hipertermia maligna.
	– Emprego bastante comum. – Utilizado para manutenção da anestesia e indução

PROPOFOL	anestésica (meia-vida de eliminação curta). – Altamente depurável (ação mais rápida e com menos efeitos colaterais). – Pode obstruir vias respiratórias e promover apneia. – Ao contrário dos barbitúricos não é empregado como anticonvulsivante em casos agudos.
ETOMIDATO	– Utilizado em pacientes com risco de hipotensão (possuem estabilidade cardiovascular). – Rápida indução da ação que, todavia, é limitada pela redistribuição. – Pode induzir soluços e está associado a náuseas e vômitos.
CETAMINA	– Útil em pacientes com risco de hipotensão e broncoespasmo (possui atividade simpática direta – por meio da inibição da recaptação de catecolaminas centrais e periféricas), além de determinados procedimentos pediátricos. – A principal vantagem do uso reside nos efeitos respiratórios provocados, porém há elevados efeitos colaterais que limitam o emprego desta droga na rotina. – Induz rapidamente o estado hipnótico (analgesia profunda, falta da resposta aos comandos e amnésia), porém os pacientes podem manter os olhos abertos, mover involuntariamente os membros e respirar espontaneamente. Estado cataplético (anestesia dissociativa). – Metabolização hepática formando norcetamina, com leve atividade sobre o SNC e que posteriormente é excretada na urina e bile. – Possui elevado Vd e rápida depuração (apropriada à infusão contínua sem aumentar drasticamente a duração da ação). – Ao contrário dos outros anestésicos parenterais, eleva o fluxo sanguíneo cerebral e a pressão intracraniana. Também eleva a pressão arterial, a frequência e o débito cardíaco. – A recuperação do estado anestésico é acompanhada por

	delírios (reduzida com uso de benzodiazepínicos).

ANESTÉSICOS INALATÓRIOS
– Éteres fluorados (excessão apenas ao halotano e óxido nitroso). – Baixa margem de segurança (baixo índice terapêutico) – drogas perigosas. – Efeitos colaterais dependentes de cada tipo de anestésico inalatório (a escolha deve ser baseada no efeito produzido e na fisiopatologia do paciente). – O anestésico inalatório ideal deve proporcionar rápida indução (administração) e rápida recuperação (interrupção). – Possuem solubilidade diferente em tecidos (mais solúveis em tecidos adiposos – *reservatórios* e menos solúveis no sangue). – Comportam-se como gases, portanto a farmacocinética é particular e envolve o *equilíbrio entre dois tecidos (sangue/gás – cérebro/sangue* ou *tecido adiposo/sangue*). – O equilíbrio é alcançado quando a pressão parcial do gás é igual nos dois tecidos (pressão parcial nos tecidos é igual à pressão parcial do anestésico no gás inspirado – *ponto em que não ocorre absorção livre do anestésico para o sangue a partir dos alvéolos*). – Quanto menor a solubilidade dos anestésicos nos tecidos mais rapidamente o equilíbrio será alcançado. – A pressão parcial pode ser igual nos tecidos, mas não necessariamente a concentração será. Depende do coeficiente de partição (razão das concentrações do anestésico em dois tecidos quando as pressões parciais são iguais) – *há significativas faixas de solubilidade que interferem nos coeficientes de partição*. – A anestesia é produzida quando a pressão parcial do anestésico no cérebro é igual ou maior que a *CAM – concentração alveolar mínima* (a velocidade de aumento da pressão parcial alveolar é menor em anestésicos altamente solúveis no sangue e em outros tecidos: pode ser resolvido com oferta de maior pressão parcial inspirada do gás anestésico).

TIPOS DE ANESTÉSICOS INALATÓRIOS	
	– líquido volátil em temperatura ambiente, mas rapidamente degradável (conservação ao abrigo da luz e com timol). – não é inflamável nem explosivo.

HALOTANO	– agente potente, com odor não pungente e bem tolerado, usado para indução inalatória da anestesia (especialmente em crianças). – alto coeficiente de partição sangue/gás e tecido adiposo/sangue (indução lenta). – concentração alveolar mais baixa do que a concentração inspirada (difunde-se mais para o sangue). – recuperação mais lenta (armazenado em tecidos adiposos). – até 80% eliminada inalterada pelos pulmões (20% metabolizado pela CYP gerando trifluoroacetilcloreto – pode produzir necrose hepática fulminante). – gera redução da pressão arterial dose/dependente. – reduz a ventilação alveolar (eleva taxa de CO_2). – vasodilatação cerebral (aumenta o fluxo sanguíneo cerebral, elevando a pressão intracraniana). – relaxamento muscular.
ISOFLURANO	– líquido volátil em temperatura ambiente. – não é inflamável ou explosivo. – possui odor pungente (usualmente é aplicado após a indução anestésica com outro agente). – coeficiente sangue/gás mais baixo que o halotano (rápida indução e recuperação do estado anestésico). – mais de 99% são excretados de forma inalterada pelo pulmão. – gera redução da pressão arterial dependente da dose. – reduz ventilação alveolar e pode induzir a tosse (irritante das vias aéreas). – causa pouca vasodilatação cerebral (indicado em procedimentos neurológicos). – relaxamento muscular.
ENFLURANO	– líquido incolor a temperatura ambiente, com odor leve e adocicado. – não é inflamável ou explosivo. – coeficiente de partição sangue/gás é elevado (indução relativamente lenta).

	– empregado na manutenção da anestesia. – gera diminuição da pressão arterial dependente da dose. – reduz ventilação alveolar. – vasodilatador cerebral. – relaxamento muscular.
DESFLURANO	– líquido altamente volátil a temperatura ambiente. – não é inflamável ou explosivo. – baixa partição sangue/gás (rápida elevação da concentração alveolar) – rápida indução e recuperação anestésica. – 99% eliminados inalterados pelos pulmões. – irritante das vias aéreas em pacientes acordados, é usualmente empregado na manutenção da anestesia.
SEVOFLURANO	– líquido transparente e volátil em temperatura ambiente. – não é inflamável ou explosivo, porém em contato com o CO_2 pode produzir reações exotérmicas que causam queimaduras nas vias respiratórias e também ignição espontânea, explosão e incêndio (também pode gerar CO que é tóxico para o paciente). – baixo coeficiente de partição sangue/gás (rápida indução e recuperação anestésica). – considerando a não exposição ao CO_2, não é irritante das vias respiratórias e muito usado para indução de anestesia, especialmente em crianças.
ÓXIDO NITROSO	– gás incolor e inodoro. – não é inflamável ou explosivo, mas sustenta a combustão (similar ao oxigênio). – baixo coeficiente de partição sangue/gás (rápida indução e recuperação). – eliminado inalterado pelos pulmões. – anestésico fraco (apenas em condições hiperbáricas). – mais empregado para analgesia e sedação em procedimentos ambulatoriais (reduz as taxas de vitamina B12, não sendo recomendado em UTI) e odontológicos.

XENÔNIO	– gás inerte que deve ser retirado do ar (limita a disponibilidade e eleva o custo). – anestésico ideal. – empregado apenas em situações críticas. – praticamente insolúvel no sangue (indução e recuperação rápidas). – potente. – provoca mínimos efeitos colaterais.

ADJUVANTES ANESTÉSICOS (fármacos que aumentam os componentes da anestesia, permitindo doses mais baixas e menos efeitos colaterais)	
BENZODIAZEPÍNICOS	– Diminuem a ansiedade, provocando sedação e amnésia. – mais comum é o *midazolam* (não causa dor à injeção). – rápido início de ação e duração curta.
AGONISTAS ALFA-2 ADRENÉRGICOS (dexmedetomidina)	– sedação e analgesia. – causa hipotensão e bradicardia.
ANALGÉSICOS	– minimizam alterações hemodinâmicas provocadas por estímulos dolorosos (ex.: elevação da pressão). – opioides (ação agonista em receptores “mu”). – normalmente administrados concomitantemente à indução com posterior manutenção decorrente de procedimentos mais dolorosos ou respostas hemodinâmicas.
BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES	– relaxamento muscular. – administrados durante a indução da anestesia. – não são anestésicos.

CAPÍTULO 8 ANALGÉSICOS OPIOIDES

1. Definição: compostos extraídos do ópio ou derivados deste.
2. Ópio: látex seco obtido das cápsulas imaturas da *Papaver somniferum*. Constituído naturalmente de *morfina, codeína, papaverina, tebaína*. Estes podem originar derivados semissintéticos e sintéticos como: *heroína, metadona, oxicodona, hidrocodona, meperidina, propoxifeno* etc.
3. Características do ópio: conhecido há mais de 6.000 anos. Popularizado pelos gregos e disseminado pelos árabes como medicamentos de combate à dor e à diarreia. O primeiro opiáceo a ser isolado foi a morfina (1803).
4. Sistema opioide endógeno: sistema responsável por atividades relacionadas à inibição aos estímulos dolorosos, atividades moduladoras da função gastrointestinal, endócrina e autonômica, função emocional do sistema de recompensa e atividade cognitiva do aprendizado e memória. Possui vários ligantes endógenos (especialmente *encefalinas, endorfinas* e *dinorfinas*), porém possui apenas quatro tipos principais de receptores.
   a. Receptores: quatro tipos principais apresentando padrões de distribuição anatômica singulares no cérebro, medula espinhal e tecidos periféricos: "mu", "delta", "kappa" (clássicos) e "sigma" – *menos estudado* (pode haver tipos adicionais no cérebro).

EXEMPLO DE AFINIDADE PELOS RECEPTORES CLÁSSICOS			
DROGA	**mu**	**kappa**	**delta**
MORFINA	Alta	Baixa	Ausente
ETORFINA	Alta	Alta	Alta
NALOXONA	Antagonista	Antagonista	Antagonista
NALORFINA	Antagonista	Baixa	Ausente

IMPORTANTE 

Alguns opioides (nalorfina, nalbufina, butorfanol) são chamados de agonistas/antagonistas, pois possuem estas ações em diferentes tipos de receptores opioides.

Efeito	Subtipo de receptor	Agonista
Analgesia	mu, kappa, delta	Indução
Função respiratória	mu, kappa, delta	Redução
Trato gastrointestinal	mu	Diminução da motilidade
Sedação	mu, kappa	Aumento
Diurese	kappa	Aumento
Prolactina	Um	Aumento da secreção
Acetilcolina	Um	Inibição
Dopamina	mu, delta	Inibição
Disforia, desilusão, alucinação e estimulação respiratória	sigma	Indução

ATENÇÃO 

A maioria dos opioides usados na clínica é seletiva ao receptor "mu" (refletindo a semelhança estrutural que possui com a morfina). Contudo, em doses mais elevadas (normalmente necessárias para suplantar a tolerância) podem interagir com outros receptores provocando efeitos variados e diversos. Ademais alguns

fármacos possuem ação mista, ou seja, podem ser agonistas de um receptor e antagonistas de outros.

Os receptores opioides são acoplados à proteína Gi e exercem três funções básicas:	– inibem atividade da adenilciclase.	
	– ativam correntes de potássio.	Mecanismos prováveis para inibição opioide sobre a liberação de neurotransmissores e transmissão de impulsos nervosos.
	– suprimem as correntes de cálcio controladas por voltagem.	

A exposição prolongada a opioides gera adaptação de diversos sistemas sinalizadores que podem estar relacionados com tolerância, sensibilização e síndrome de abstinência.

b. Ligantes naturais: Peptídeos opioides endógenos

I. Encafalinas

II. Endorfinas

III. Dinorfinas

ATENÇÃO 

O principal peptídeo opioide endógeno conhecido é a *beta-endorfina*

5. Tolerância: decorrente da possível alteração do estágio de fosforilação dos receptores opioides pela proteína-cinase C (sobretudo “mu” e “delta”), fato este que modifica a interação com os ligantes e com a proteína G. Neste último caso, a redução nos níveis de proteína G provoca queda na sensibilidade funcional dos receptores (necessitando, portanto, de mais ligantes – *tolerância*).

Também podem inibir os neurônios do *LC (locus coereleus)* por meio da regulação de dois canais:

a. Ativação de canais de potássio.

b. Inibição da despolarização lenta em canais de cátions específicos.

Estes fenômenos medeiam decréscimo de AMPc induzido pela proteína G. Regiões do *LC* e *amígdalas* respondem a este decréscimo elevando os níveis de proteína G e, consequentemente, de AMPc (controle homeostático persistente a estas drogas). Ao se retirar o opioide (que neste caso passa a contrabalançar este aumento) ocorre aumento da atividade dos neurônios do *LC* produzindo sinais e sintomas característicos da síndrome de abstinência aos opiáceos.

6. Dependência: envolvimento da via mesolímbica dopaminérgica. Interação entre opioides e dopamina na mediação da recompensa produzida pelo emprego daqueles.

7. Efeitos: as ações clínicas da maioria dos opiáceos envolvem os receptores "mu" com influência em diversos sistemas fisiológicos. Os efeitos produzidos envolvem a analgesia, alteração do humor e da sensação de recompensa, alterações das funções respiratória, cardiovascular, gastrointestinal e neuroendócrina.

As ações sobre receptores "delta" promovem potente analgesia em animais e têm certa utilidade em humanos; enquanto ações sobre receptores "kappa" ocasionam analgesia, sobretudo, em tecidos espinhais. Neste último caso podem provocar depressão respiratória e miose menos graves além de efeitos disfóricos e psicotomiméticos.

Estudos com receptores "sigma" têm demonstrado ações com efeitos disfóricos, desilusão, alucinação e de estimulação respiratória.

EFEITOS GERAIS (padrão morfina)

ANALGESIA	– sem perda da consciência (também pode ocasionar sonolência e alteração do humor). – náusea e vômitos (experiência desagradável a indivíduos sem dor). – o alívio da dor é seletivo, não alterando as outras modalidades sensoriais ("a dor está presente, porém sentem-se mais confortáveis"). – eficientes em dores difusas e persistentes. – menos eficientes em dores agudas e intermitentes.
ALTERAÇÕES DO HUMOR / RECOMPENSA	– sistemas neurais diferentes daqueles envolvidos na analgesia. – ver Parte I – Farmacologia geral.
HIPOTÁLAMO	– alteração do ponto de equilíbrio da temperatura corporal, gerando diminuição inicial com posterior elevação.
NEUROENDÓCRINOS	– diminui a concentração de LH, FSH e ACTH, reduzindo a concentração plasmática de esteroides sexuais. – elevam a concentração de prolactina (decorrente da inibição dopaminérgica).
MIOSE	– constrição pupilar (excitação na inervação parassimpática das pupilas).
CONVULSÕES	– em altas doses promovem excitação das células piramidais do hipocampo (decorrentes da interrupção da liberação do GABA pelos interneurônios).
RESPIRAÇÃO	– depressão por efeito direto nos centros respiratórios do tronco cerebral. – deprime todos os componentes da atividade respiratória. – a depressão respiratória é a principal causa de morte por intoxicação.
	– depressão do reflexo da tosse (ação direta no

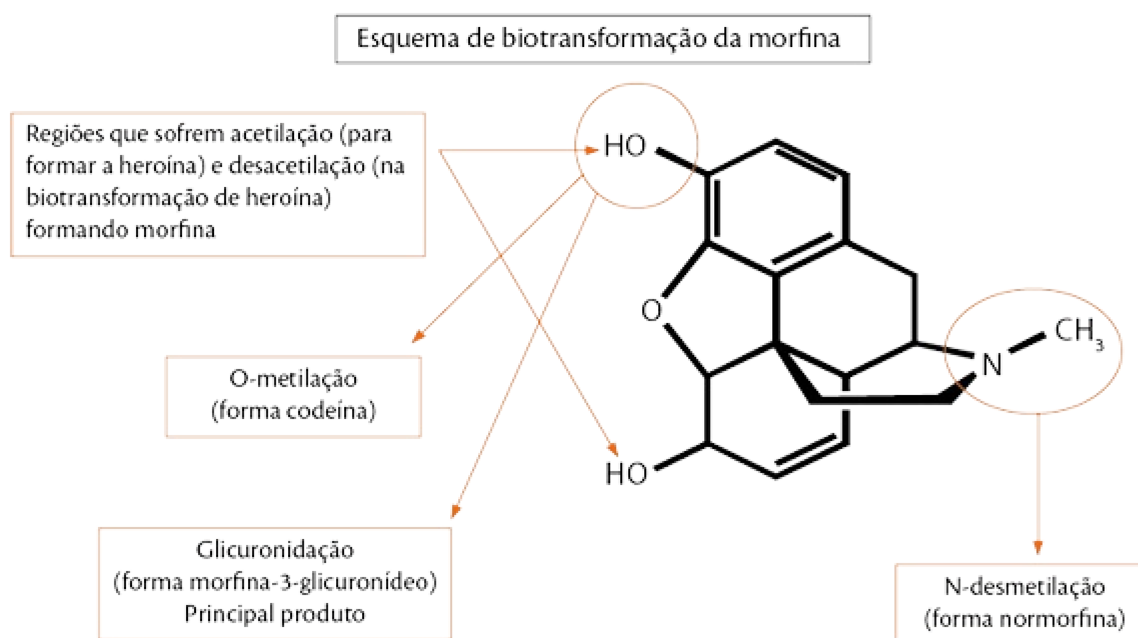
TOSSE	centro respiratório do bulbo).
EFEITOS NAUSEANTES	– estimulação direta da zona de ativação dos quimiorreceptores da área do bulbo.
SISTEMA CARDIOVASCULAR	– vasodilatação periférica. – diminuição da resistência periférica. – inibição de reflexos dos barrorreceptores. – hipotensão ortostática (ocasionada quando o paciente deitado se levanta).
TRATO GASTROINTESTINAL	ESTÔMAGO: diminui secreção ácida, diminuição da motilidade e do tempo de esvaziamento gástrico.
	INTESTINO DELGADO: diminução das secreções biliares, pancreáticas e intestinais. Melhora a reabsorção de água tornando o conteúdo mais viscoso.
	INTESTINO GROSSO: diminuição das ondas peristálticas, ressecamento das fezes (retarda a progressão ao longo do intestino grosso). *Prisão de ventre*

8. Tipos de opiáceos

MORFINA	– padrão de analgésico. – principal constituinte do ópio (até 20%). – boa absorção. – biotransformação hepática: – morfina-3-glicuronídeo (55 a 75%) – morfina inalterada (7 a 13%) – glicuronato-6-morfina (mais potente que a morfina) – produzida em neonatos (não fazem conjugação). – Excreção renal (80% da dose são excretadas em cerca de 6 horas). – pode causar depressão de centros respiratórios do tronco cerebral, hipotensão, liberação do hormônio antidiurético,

	oligúria, constrição brônquica (elevação de histamina), dilatação dos vasos, pupilas puntiformes e coma.
CODEÍNA	– antitussígeno e analgésico (10% da potência analgésica da morfina – atribuído justamente à formação de morfina na biotransformação). – boa absorção. – biotransformado em compostos inativos e morfina (até 10%). – pode causar miose, depressão respiratória e coma.
LEVOFARNOL	– efeitos semelhantes à morfina, porém com menos propensão a náuseas. – metabolização lenta.
HEROÍNA	– forma diacetilada da morfina. – É mais potente. Foi sintetizada como tentativa de substituição da morfina. – foi banida em função dos riscos e potencial de dependência. – é proscrita no Brasil. – *Ver Parte VII – Toxicologia*
MEPERIDINA	– gera metabólitos tóxicos, não sendo recomendada administração por mais de 48 horas. – tratamento de tremores pós-anestésicos.
FENTANIL	– analgésico. – principal droga pré-anestésica e pós-cirúrgica. – 100 vezes mais potente que a morfina. – efeito imediato e de curta duração. – excreção renal (50%) e biliar (50%). – no abuso, é utilizado como substituto da heroína. – pode causar depressão respiratória, bradicardia, hipotermia e convulsões.
	– propriedades semelhantes à morfina. – boa absorção gastrointestinal. – extensa metabolização hepática.

METADONA	– utilizada no tratamento da síndrome de abstinência, pois leva mais tempo à indução desta. Assim, é útil para suprir a necessidade orgânica de opiáceos sem manifestar crises de abstinência.
PROPOXIFENO	– analgésico de baixa eficácia. – utilizado em associações xaroposas com ácido acetilsalicílico.



9. Toxicidade: decorrente de uso clínico ou abusivo, bem como de tentativas de suicídio. Usualmente é caracterizada por: *coma, pupilas puntiformes* e *depressão respiratória*.

10. Tratamento: manutenção da função respiratória, usualmente mediante administração de antagonista opioide (antídoto), normalmente a *Naloxona*.

NALOXONA	– antagonista opioide competitivo. – fortemente metabolizada no fígado o que indica a administração parenteral. – indicada no tratamento da intoxicação por opiáceos. – indicada no diagnóstico da dependência física.

	– indicada no tratamento do abuso de álcool.

IMPORTANTE 

A analgesia associada à sensação de tranquilidade e euforia, tornam os opiáceos drogas úteis em pacientes com doenças terminais, justificando seu emprego mesmo em face dos efeitos colaterais decorrentes.

Os opiáceos mais empregados para esta ação são a morfina e a oxicodona.

CAPÍTULO 9 ETANOL

1. Definição: álcool constituído por dois átomos de carbono e uma hidroxila, que atua como depressor do SNC e encontra-se amplamente disponível no mercado – substância psicoativa mais consumida no Mundo. Possui fortes efeitos sobre o sistema gastrointestinal, cardiovascular e SNC (altera o equilíbrio entre excitação e inibição, provocando desinibição e sedação). Causa tolerância, dependência e abstinência.
2. Consumo: é tido mais como alimento do que droga (necessita de quantidades muito altas para manifestação de efeitos fisiológicos).
3. Origem: 6.000 anos no Egito antigo e na Babilônia, originalmente como um composto obtido da fermentação do açúcar por micro-organismos, utilizado como bebida de baixo teor alcoólico. Na Idade Média foi introduzida a destilação pelos árabes, elevando o teor alcoólico das bebidas.

FERMENTAÇÃO	Produção do etanol decorrente da quebra de açúcares ocasionado por bactérias e leveduras.	Cerveja. Vinho.
		Conhaque (destilado do

DESTILAÇÃO	Aquecimento do fermentado para separação do álcool da água. Elevação do teor alcoólico (acima de 14%).	vinho). Whisky (destilado do malte). Cachaça (destilado do melaço da cana).

4. Situação legal: é aceito, porém sofre sérias restrições, haja vista estar envolvido em diversos problemas sociais e legais como dependência, hepatopatias e acidentes de trânsito.
5. Psiquiatria: a partir da década de 60 o alcoolismo passa a ser reconhecido como doença psiquiátrica.
6. Cinética:
   a. Absorção: boa (o álcool tem baixo peso molecular e é totalmente absorvido) – 20% estômago e o restante no intestino.

IMPORTANTE

A absorção do etanol é rápida no início. Posteriormente se torna lenta, independentemente da concentração (cinética de michalis-menten – início: ordem 1 e final: ordem Zero).

A concentração no estágio de equilíbio (Css) se dá de 30 a 90 minutos após a ingestão oral (mais usual).

A absorção é fortemente influenciada pela velocidade de esvaziamento gástrico.

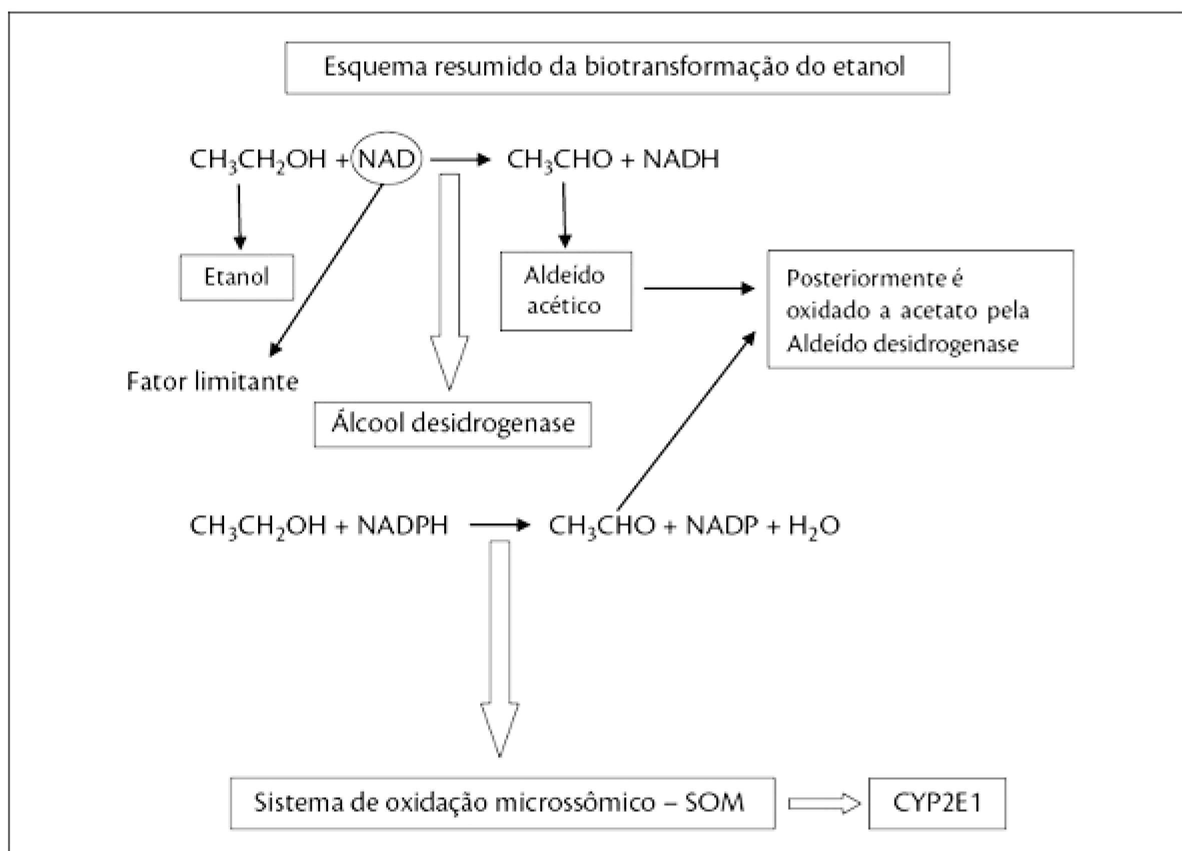
DICA

– muito alimento/lento esvaziamento = absorção lenta.
– pouco alimento/rápido esvaziamento = absorção rápida.

   b. Distribuição: dissolve-se na água corporal e, portanto, é rapidamente distribuído a todos os tecidos. Inicialmente aos mais perfundidos

(cérebro, rins, pulmão e coração). Posteriormente a músculos e outras vísceras. Atravessa barreiras livremente e possui Vd de 50l/Kg.

c. Metabolização: oxidações hepáticas sequenciais. 98% do álcool são metabolizados no fígado por meio de enzimas oxidativas (álcool desidrogenase- ADH e aldeído desidrogenase – ALDH), seguindo cinética de ordem zero (constante ao longo do tempo independentemente da concentração plasmática) – *principal via*.



IMPORTANTE



A principal via de metabolização é composta por: álcool desidrogenase (ADH). A via da "SOM" configura via alternativa que pode vir a ser acionada quando há elevadas concentrações de etanol.

Uma terceira via é a da Catalase. Todavia, necessita de peróxido de hidrogênio, cuja produção pelo hepatócito é lenta e limita a reação (pouca influência – máximo de 10%).

Todas as três vias geram aldeído acético, o qual é oxidado a *acetato* por meio da: aldeído desidrogenase (ALDH). O *acetato* gerado é posteriormente convertido em Acetil CoA (que entrará no ciclo dos ácidos tricarboxílicos e resultará em CO_2 e água), ATP e AMPc (formando purinas e ácido úrico).
A taxa de metabolização é proporcional à massa corpórea e hepática. Ademais, tanto a ADH quanto a ALDH sofrem polimorfismo, explicando as diferentes taxas de metabolização em indivíduos. (Variantes genéticas de ADH com atividade elevada e de ALDH com atividade reduzida protegem naturalmente contra o consumo de álcool por torná-lo desagradável – acúmulo de aldeído acético.) O etanol tem preferência pela enzima álcool desidrogenase – ADH, por esta razão pode ser usado como tratamento em intoxicações com agentes como o *metanol*, uma vez que a metabolização deste pela ADH produz *ácido fórmico* que é tóxico para o nervo óptico. Assim, ao retardar a metabolização do metanol, "protege" o organismo contra a "cegueira" induzida pelo metanol.

INTERAÇÃO COM OUTRAS DROGAS	
INDUÇÃO ENZIMÁTICA	– Induz a CYP2E1, promovendo o aumento da metabolização de determinadas drogas cuja via empregada envolve esta enzima. Assim, ocasiona a diminuição destes fármacos.
COMPETIÇÃO PELOS SISTEMAS ENZIMÁTICOS	– Usualmente o etanol tem preferência pela CYP e, portanto, pode retardar a metabolização de outras drogas, aumentando o efeito destas.

d. Excreção: sobretudo renal. A parte não oxidada do etanol pode ser excretada por outras vias como pulmão, suor e saliva (pode chegar a 10% no caso de ingestão excessiva).

7. Dinâmica: alteração inespecífica de lipídios de membrana e do equilíbrio entre as ações excitatórias e inibitórias. Promove simultaneamente acentuada ação inibitória e antagonismo de ações excitatórias.

FLUIDIFICAÇÃO DE MEMBRANAS	– ação inespecífica. – alteram lipídeos das membranas celulares promovendo modificação na função dos receptores, enzimas, transportadores, canais iônicos etc.
PROTEÍNAS QUE MEDEIAM A EXCITABILIDADE NEURONIAL (ESTÍMULO E INIBIÇÃO)	– receptores GABAa (potencializa) – receptores nicotínicos (inibe) – receptores de glutamato (NMDA e não NMDA) – inibe

8. Aplicações clínicas: o etanol absoluto pode ser aplicado localmente nas regiões de nervos e gânglios para o alívio da dor. Do ponto de vista sistêmico, o emprego é restrito ao tratamento de intoxicações com metanol e etilenoglicol (ver Parte VII – Toxicologia).
9. Toxicidade:
   a. Aguda: trata-se de um fenômeno transitório, cuja intensidade diminui com a metabolização do etanol, resultando na recuperação completa. No que tange à rapidez de ação, o SNC é o órgão mais afetado pela ação do etanol. Os efeitos agudos se manifestam como: sedação, redução da ansiedade, fala pastosa, diminuição da capacidade de julgamento e desinibição (que é decorrente da diminuição de atividade dos mecanismos inibitórios de controle), além de amnésia (afeta a memória de curta duração – memória recente).

EFEITOS AGUDOS GERAIS (sujeitos à tolerância)	
0,2 g/l (limite atualmente permitido pela lei de trânsito)	Relaxamento
0,4 g/l	Alegria

0,5 g/l	Desinibição, diminuição do autocontrole e capacidade de julgamento
0,6 g/l (antigo limite permitido pela lei de trânsito)	Diminuição do processo de tomada de decisões
0,8 g/l	Comprometimento claro da coordenação motora e diminuição do reflexo
1,0 g/l	Fala pastosa – embriaguez
1,5 g/l	Diminuição do equilíbrio e do movimento
2,0 g/l	Alteração do autocontrole motor e emocional
3,0 g/l	Diminuição da compreensão e confusão
4,0 g/l	Perda da consciência
4,5 g/l	Diminuição da frequência respiratória
5,0 g/l	Depressão do centro respiratório e morte

O tratamento da intoxicação aguda normalmente consiste em esperar a metabolização do etanol com intervenção eventual por conta da sintomatologia desenvolvida (desidratação, cetoacidose, alteração de eletrólitos, hipoglicemia etc.). No caso do "coma", pode ser feita lavagem gástrica e intervenções no sentido de se evitar a aspiração de vômito. Em situações muito graves o etanol pode ser removido por diálise.

b. Crônica: afeta praticamente todo o organismo:

I. Sistema hematológico: elevação do VCM, anemia megaloblástica, plaquetopenia e leucopenia.

II. Sistema gastrointestinal: câncer de esôfago e estômago, gastrite (o etanol é irritante das mucosas), pancreatite (indução a diabetes), esteatose

hepática, hepatite alcoólica e cirrose. Gera estado nutricional precário (má absorção e carência de vitaminas – anorexia alcoólica).

III. Sistema neurológico: neuropatia periférica, alterações cognitivas, apatia, demência e perda da coordenação motora (degeneração cerebelar).

IV. Sistema cardiovascular: vasodilatação cutânea, miocardiopatia, elevação da pressão arterial, hipercolesterolemia (infarto e acidente vascular cerebral).

CURIOSIDADE
Em baixas doses o etanol pode elevar as taxas de HDL colesterol (efeito protetor cardíaco)

V. Sistema endócrino: diminuição da libido, impotência, esterilidade, hipogonadismo, redução na liberação de vasopressina (hormônio antidiurético).

VI. Síndrome alcoólica fetal (SAF): anomalias cranifaciais (microcefalia, fissuras palpebrais, filtro longo e liso etc.), disfunção do SNC (hiperatividade, déficit de atenção, retardo mental etc.), retardo no crescimento pré e/ou pós-natal.

VII. Efeitos fetais do álcool (EFA): déficits físicos e mentais que, todavia, não indicam SAF.

10. Dependência: influenciada por questões genéticas, ambientais e de consumo (forma de consumo). Segundo o DSM-IV a ocorrência de pelo menos um dos critérios abaixo descritos no período de 12 meses é indicativa de abuso do etanol:

Uso recorrente resultando em problemas no trabalho, escola ou lar.
Uso recorrente em situações onde há risco físico (ex.: beber e dirigir).

Problemas legais pelo uso de drogas. Uso persistente apesar do entendimento dos problemas causados.

TOLERÂNCIA	– rigidez da membrana celular que fica menos sensível ao efeito fluidificante do etanol (tolerância aguda). – componente metabólico (indução enzimática). – tolerância crônica.

a. Síndrome de abstinência: inicia-se horas após a interrupção da ingestão do álcool e pode durar até uma semana. Provoca ansiedade, tremores, insônia, desconforto gastrointestinal, irritabilidade, agitação, sudorese, febre, taquicardia, hipertensão, náusea e vômitos.

ABSTINÊNCIA	– hiperssensibilização de receptores muscarínicos que alteram o funcionamento dos sistemas noradrenérgicos.
DELIRIUM TREMENS	– estado manifestado por confusão, desorientação, delírio, alucinações, convulsões, infecções, desnutrição e distúrbios eletrolíticos.

11. Tratamento:

a. *Dissulfiram:* os metabólitos desta droga inibem irreversivelmente a aldeído desidrogenase (ALDH), promovendo o acúmulo de aldeído acético – ação desagradável (cefaleia pulsátil, enjoos, hipotensão, dor torácica – ressaca) – é perigoso (deve ser administrado com supervisão médica e o paciente deve ser avisado de que está sob uso do medicamento).

b. *Naltrexona:* relacionada à Naloxona, porém com maior biodisponibilidade e ação mais prolongada. É antagonista opioide para receptor “mu”. Apropriado para dependência grave. Bloqueia os efeitos euforizantes do álcool (“fica sem graça beber”) – *bloqueia a ativação*

das vias dopaminérgicas induzida pelo álcool.

c. *Acamprosato:* estruturalmente semelhante ao GABA (potencializa). Parece modular a função dos receptores NMDA (antagoniza), suprimindo a hiperatividade resultante da síndrome de abstinência.

d. *Ondansetrona:* antagonista de receptores 5-HT3 e antiemético. Aplicável apenas em dependentes leves. Reduz a quantidade ingerida de álcool (ainda em estudo).

e. *Topiramato:* utilizado no tratamento da abstinência, diminuindo o desejo por novas ingestões. Mecanismo de ação diferente de antagonistas opioides e ainda está em estudo.

12. Determinação da alcoolemia

a. Princípio do método: reação entre etanol e dicromato de potássio (amarelo) em meio ácido (ácido sulfúrico) gerando cromo (verde):

I. Titulação: método de Nicloux. A titulação é iniciada com o meio amarelo (excesso de dicromato de potássio). Aos poucos o meio fica verde (consumo de etanol gerando cromo). Ao ficar novamente amarelo (consumo de todo o etanol e, portanto, excesso de dicromato) tem-se o ponto de viragem. Neste momento a titulação é encerrada e o volume gasto de dicromato é anotado para realização dos cálculos.

II. Bafômetro: baseada na relação constante entre o *etanol do ar alveolar ao final da expiração* e o *etanol diluído no sangue*. O etanol do ar expirado em contato com solução ácida de dicromato promove alteração de coloração que é medida por um sensor de condução elétrica.

IMPORTANTE 

O odor da respiração de indivíduo que consumiu etanol pode ser decorrente de outras substâncias presentes na bebida ou de uma eventual (cetoacidose diabética), fato este que pode levar a falsos diagnósticos.

Pode ser influenciado pela rapidez da ingestão, sexo, massa corporal, taxas de metabolismo e de esvaziamento gástrico.

III. Métodos imunoenzimáticos e cromatográficos. (ver em Parte VII – Toxicologia).

EXERCÍCIOS

PF – 1997 – CESPE/UnB

01) Bases fracas, como a **efedrina**, não são significativamente absorvidas no trato gastrointestinal. Certo

02) A atividade biológica do **álcool, de anestésicos e hipnóticos** não depende da saturação relativa (princípio de fergunson), mas sim das interações entre receptores específicos. Errado

03) O uso prolongado de ansiolíticos da classe dos **benzodiazepínicos** pode causar dependência psicológica, mas não dependência física. Errado

04) O **álcool** é lentamente absorvido pelo intestino e pelo estômago, o que impede o desenvolvimento do fenômeno da tolerância. Errado

05) As **anfetaminas**, além dos efeitos centrais do tipo psicoestimulante, provocam efeitos periféricos característicos do sistema nervoso parassimpático, como aumento da pressão sanguínea arterial e a aceleração dos batimentos cardíacos. Errado

06) O perigo de intoxicação com **anfetamínicos** é pequeno devido a elevada margem de segurança. Errado

07) As **anfetaminas** induzem acentuada dependência fisiológica, mas não causam dependência psicológica. Errado

08) As **anfetaminas** estão entre os compostos favoritos para o *doping* de atletas de competições esportivas. Certo

09) Os efeitos das **anfetaminas** são devidos à facilitação da liberação de noradrenalina e dopamina e à inibição da recaptação desses neurotransmissores. Certo

10) O **fenobarbital**, um derivado do ácido barbitúrico, se utilizado em doses superiores às terapêuticas, produz depressão respiratória, o que acarreta um estado de coma profundo e, eventualmente, a morte. Certo

11) Os **BDZ**, a classe de ansiolíticos mais prescrita no mundo, são oxidados no fígado e possuem meia-vida longa. Certo

12) Os **BDZ** interagem com o álcool e outras substâncias depressoras do SNC, diminuindo os seus efeitos tóxicos. Errado

13) O **Diazepam** possui uma propriedade mais lipofílica, o que resulta em maior duração de sua ação no cérebro. Errado

14) Evidências farmacológicas e neuroquímicas indicam que os **BDZ** exercem suas ações intensificando a ação do neurotransmissor ácido-gama-aminobutírico (GABA) no cérebro. Certo

15) Um efeito periférico da **morfina** é a inibição da motilidade intestinal, como encontrado no elixir paregórico, que contém uma concentração muito baixa de morfina que não induz efeitos centrais. Certo

16) A administração de substâncias antagonistas **opiáceas** produz sintomas de síndrome de abastinência, servindo, assim, para identificar indivíduos dependentes de opiáceos. Certo

17) Os **opiáceos** exercem seus efeitos centrais por meio de uma ação direta sobre neurônios gabaérgicos. Errado

18) O **fenobarbital**, barbitúrico de ação prolongada, é rapidamente metabolizado pelo organismo. Errado

19) O **álcool** pode combater a ação dos barbitúricos, sobretudo quando ingerido ao mesmo tempo. Errado

20) O uso prolongado de **barbitúricos** não induz dependência física e psicológica. Errado

21) Na intoxicação **barbitúrica** maciça aguda, a causa morte é a depressão respiratória. Certo

PF – 2001 – CESPE/UnB

22) A administração IV do anestésico **Cetamina** induz um estado denominado anestesia dissociativa; quando o paciente parece acordado, mas não responde aos estímulos do ambiente. Esse estado é caracterizado por catatonia, amnésia e analgesia. Certo

23) Há cinco classes principais de receptores **opioides**: mu, kappa, delta, enke e dorphin. Errado

24) A intoxicação aguda e grave por **opioides** causa depressão respiratória, pupilas puntiformes e coma. Certo

25) O método mais adequado para o tratamento de um dependente em **opioides** é a interrupção imediata do uso. Errado

Maria, com 17 anos de idade, solteira e fumante, foi a uma boate no sábado à noite, onde começou a conversar com um rapaz e a beber moderadamente drinques contendo álcool e menta. O álcool, no entanto, teve um efeito maior que o esperado, tendo a moça sido deixada em casa pelo rapaz muito sonolenta e em estado de embriaguez. No dia seguinte, apresentava dor e discreto sangramento na vagina, não se recordando do que ocorrera na noite anterior. Lembrava-se apenas de ter saído da boate acompanhada pelo rapaz. Dirigiu-se a um hospital, onde foram constatados vários ferimentos na vagina e a presença de esperma. No hospital, ela informou que estava usando um

medicamento antidepressivo.

26) O medicamento referido por Maria pode ser o **flunitrazepam**, que é um antidepressivo tricíclico. Errado

27) O **flunitrazepam**, um BDZ, apesar de causar amnésia, principalmente quando associado ao álcool, é menos potente que o diazepam. Sua ação pode levar até 2 horas para iniciar e sua concentração máxima ocorre 6 horas após a ingestão. Errado

28) Para investigar a hipótese de estupro, Maria deve ser submetida a exames específicos. No entanto, a confirmação do estupro será difícil, porque caso tenha ingerido **flunitrazepam**, este e seus metabólitos são excretados do organismo em menos de 8 horas, tempo usualmente inferior ao necessário para a vítima perceber o ocorrido. Errado

29) O **flunitrazepam** é conhecido em alguns países como droga associada a estupros durante encontros em festas e clubes – é a *date rape drug*. Certo

30) No Brasil, para que o **flunitrazepam** continuasse liberado no mercado, foi preciso que o laboratório responsável por sua fabricação reformulasse a sua apresentação, tornando-o facilmente detectável quando diluído e retardando a sua velocidade de dissolução. Por este motivo o comprimido atual tem a cor verde. Certo

Paulo, com 55 anos de idade, obeso e tabagista há muitos anos, foi encontrado morto em seu quarto. Sua esposa informou que Paulo estava muito estressado e sem dormir, o que o levara a utilizar diazepam nos últimos três dias. Em seu quarto foi encontrada uma caixa de vinte comprimidos de diazepam 10 mg, sugerindo que Paulo havia consumido quatro comprimidos. Apesar dos sinais de estresse, sua família não notou nenhum sintoma de depressão. Segundo o prontuário médico, Paulo era portador de hipertensão arterial e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) secundária ao

tabagismo, e já apresentava exames laboratoriais com sinais de hipoxemia (diminuição da concentração de oxigênio no sangue) e hipercapnia (aumento da concentração de CO_2 no sangue) moderada, ou seja, o paciente tinha dificuldades respiratórias. Também foi diagnosticada apneia obstrutiva do sono, que se caracteriza por obstrução das vias aéreas associada a apneia (parada da respiração). Essa obstrução só ocorre durante o sono, pois, nesse período, observa-se um relaxamento da musculatura ao redor da laringe, incluindo a língua e o palato mole, o que obstrui a passagem de ar. Para melhorar a oxigenação do sangue e vencer esse obstáculo, o corpo reage fazendo um esforço respiratório. Isso aumenta a velocidade e a pressão do ar, que vence o obstáculo e gera, muito frequentemente, uma vibração dos tecidos moles. Ao fazer o esforço físico para vencer o obstáculo, o paciente acorda, o que pode ocorrer inúmeras vezes durante a noite.

31) O **Diazepam**, por estimular a contração muscular, não deveria ter sido utilizado por Paulo. Errado

32) os **diazepínicos** atuam sobre receptores do tipo GABA, um receptor que inibe a neurotransmissão do SNC. Certo

33) O uso de **diazepam** pode ter contribuído para morte de Paulo porque, mesmo em doses hipnóticas, pode agravar distúrbios da respiração relacionados à apneia obstrutiva do sono. Certo

34) O **diazepam** diminui o fluxo coronariano e está associado, por este motivo, à morte súbita por infarto do miocárdio, *causa mortis* de Paulo. Errado

35) O **diazepam** melhora a função respiratória de pacientes com doenças respiratórias, o que sugere seu uso no tratamento de pacientes com DPOC. Por outro lado, está contraindicado em pacientes portadores de hipertensão arterial. Errado

36) O metabolismo do **álcool** é um fator regulador da sua concentração sanguínea, sendo o fígado responsável pela eliminação de 90% de todo o álcool consumido. Certo

37) Durante a primeira passagem, o metabolismo do **etanol** é cerca de 50% mais lento nas mulheres que nos homens, porque a atividade da desidrogenase alcoólica na mucosa gástrica é menor nas mulheres que nos homens. Certo

38) A utilização de dissulfiram no tratamento do **alcoolismo** crônico baseia-se na inibição da enzima desidrogenase aldeídica que provoca, logo após a ingestão de álcool, o acúmulo de acetato e, consequentemente, cefaleia, náuseas, vômito, sudorese e hipertensão. Errado

39) O **álcool** causa depressão do SNC aumentando a inibição ou antagonizando a neurotransmissão excitatória. Acredita-se que o principal alvo da ação do álcool sejam as proteínas constituintes de canais iônicos, as proteínas cinases ou outras enzimas participam da sinalização intracelular. Certo

40) o **Álcool** aumenta a diurese pois aumenta a liberação da vasopressina. Errado

41) O mecanismo de ação dos **neurolépticos** – como as fenotiazidas (clorpromazina) e as butirofenonas (haloperidol) – no tratamento de quadros psicóticos está relacionado à inibição da enzima monoaminoxidase (MAO). Errado

42) Os efeitos colaterais dos **antipsicóticos** incluem sintomas extrapiramidais, discinesia tardia e hiperprolactinemia. Certo

43) O desenvolvimento dos **antidepressivos** decorreu do resultado de pesquisa de drogas sedativo-hipnóticas. Errado

44) A **imipramina** representa o protótipo da primeira geração dos ADT que atuam bloqueando a recaptação de NE ou 5-HT da fenda sináptica para o

neurônio. Certo

45) A eficácia dos inibidores da MAO como **antidepressivos** está relacionada à sua ação de estimuladores do metabolismo da serotonina. Errado

Marta, com dezoito anos de idade, foi encontrada em coma em sua residência após a ingestão de aproximadamente vinte comprimidos brancos. Tinha problemas emocionais que se acentuaram em função do rompimento com seu namorado. Os comprimidos utilizados pertenciam ao seu irmão, portador de epilepsia. Marta estava inconsciente, hipotérmica (diminuição da temperatura corporal), com respiração superficial, apresentando cianose de extremidades (sinal de hipoxemia – diminuição dos níveis de oxigênio no sangue), flacidez muscular e hipotensão (queda da pressão arterial). Não respondia a nenhum estímulo doloroso.

46) Vários medicamentos podem levar a um quadro clínico de intoxicação semelhante ao apresentado por Marta, como, por exemplo, a intoxicação por fenobarbital e fenitoína. A fenitoína é um medicamento classificado como **anticonvulsivante**, muito utilizado em tentativas de autoextermínio. Errado

47) Se a intoxicação for secundária à utilização de **barbitúricos**, o risco de morte é grande e medidas terapêuticas devem ser implementadas rapidamente, como a alcalinização da urina com bicarbonato de sódio para aumentar a excreção urinária. A lavagem gástrica nunca deve ser realizada pelo risco do paciente desenvolver lesão esofágica grave. Errado

48) Em doses elevadas de **diazepínicos**, podem ser observados os seguintes sintomas, hipotensão, depressão respiratória e hipotermia. Certo

49) Na tentativa de reduzir a absorção de **barbitúricos**, pode-se administrar carvão ativado a pacientes que ingeriram grandes quantidades da droga. Certo

50) O uso prolongado de **barbitúricos**, mesmo em doses terapêuticas, pode estar associado ao desenvolvimento de dependência. Por esse motivo,

usuários crônicos de barbitúricos não devem interromper abruptamente a droga, mas sim gradualmente, durante dias ou semanas, para não desenvolverem sintomas semelhantes aos observados com a retirada do álcool. Certo

51) O halotano é o único dos **anestésicos inalatórios** que aumenta a força de contração do coração ao estimular a atividade do sistema nervoso simpático. Errado

52) As **anfetaminas** são estimulantes do SNC porque reduzem a concentração de dopamina da fenda sináptica ao bloquear a sua liberação pré-sináptica. Errado

Felipe, com 55 anos de idade, ingeriu grande quantidade de aguardente de cana (cachaça) na noite de sábado passado. Acordou no dia seguinte sentindo mal-estar geral e enxaqueca. O quadro piorou com o aparecimento de dor abdominal na região do estômago, náuseas e vômito, tontura, agitação psicomotora, confusão mental e diminuição significativa da acuidade visual. Dirigiu-se a um hospital, onde chegou com quadro de acidose metabólica grave e bradicardia (diminuição da frequência cardíaca). O exame de fundo de olho mostrou discreto edema de papila e hiperemia do disco óptico. Uma vez diagnosticada a intoxicação por metanol, coletou-se sangue para análise e iniciou-se o tratamento com infusão de uma substância X para diminuir a acidose metabólica, seguida de hemodiálise.

53) A acidose metabólica observada é devido à formação de ácido lático. Errado

54) Distúrbios da visão são característicos em intoxicações por **metanol**. As lesões podem levar à cegueira temporária que, em geral, desaparece totalmente com a recuperação do paciente. Errado

55) O ácido fórmico, um subproduto do formaldeído, metabólito do **metanol**,

é responsável pela toxicidade na retina. Certo

56) A substância "X" utilizada para o tratamento de Felipe pode ter sido o etanol, uma vez que é metabolizado pela desidrogenase aldeídica, da mesma forma que o **metanol**. Como o etanol possui afinidade pelas enzimas 100 vezes maior que o metanol, a administração do etanol a pacientes intoxicados por metanol diminui o metabolismo deste e a formação do ácido fórmico. Certo

57) A fonte de intoxicação por metanol não é clara na situação descrita, mas é possível que a cachaça ingerida por Felipe estivesse com o prazo de validade vencido. Neste caso, o etanol da bebida é convertido em **metanol**. Errado

PF – 2004 – Nacional – CESPE/UnB

58) Isaque apresentou sinais de dependência **opioide**. Certo

59) O receptor **opioide** que está mais relacionado à depressão respiratória e ao efeito analgésico é o recpetor do tipo sigma. Errado

60) Os **opioides**, por inibirem o peristaltismo intestinal, causam constipação. Certo

61) Os respetores **opioides** ativam proteína G estimulatória provocando a estimulação da adenilciclase. Por esse motivo, o uso crônico de opioides, ao induzir a tolerância farmacodinâmica, promove diminuição dos níveis de AMPc. Errado

62) No caso em apreço, o uso de **naloxona**, um antagonista competitivo dos receptores **opioides**, pode ter induzido o aparecimento de síndrome de abstinência. Certo

63) Entre as drogas do grupo das **anfetaminas**, a dietilpropiona é utilizada como anorexígeno no tratamento da obesidade e o metilfenidato no tratamento do distúrbio da hiperatividade com redução da atenção. Certo

64) As **anfetaminas** estimulam a liberação das catecolaminas na fenda sináptica, especialmente NE e DA. Certo

65) Os **diazepínicos** não devem ser administrados em associação com substâncias anfetamínicas, pois diminuem o metabolismo destas e aumentam o risco de toxicidade cardíaca. Errado

PF – Regional 2004 – CESPE/UnB

66) Como a absorção do **álcool** ocorre mais rapidamente no intestino delgado que no estômago, a presença de alimentos no estômago pode retardar a absorção de álcool. Certo

67) O **álcool** não causa dependência física, mas somente psicológica. Por esse motivo, o tratametno da síndrome de abstinência do álcool deve ser feito com sedativos. Errado

68) O efeito sedativo do **etanol** ocorre via antagonismo irreversível dos receptores pré-sinápticos acoplados à recaptação de norepinefrina. Errado

69) O **flunitrazeapam** é corretamente classificado como um BDZ. Essa classe de medicamentos é usualmente utilizada no tratamento da ansiedade e da insônia. Certo

70) O uso concomitante de **diazepam** com outras drogas depressoras do SNC, como o etanol, pode provocar sedação excessiva e mesmo depressão respiratória. Certo

71) Os **diazepínicos** são medicamentos usualmente seguros para o uso diário, pois não causam grandes efeitos adversos ou mesmo dependência física. Errado

72) Medicamentos como o **citalopram** são indicados para pacientes depressivos. Certo

73) O **carisoprodol** é metabolizado rapidamente no organismo a meprobamato,

um depressor potente do SNC. Certo

74) O **isopropanol**, utilizado nas preparações anticongelantes, é um depressor do SNC; sua toxicidade, no entanto, é bem maior que a do etanol. Certo

Polícia Civil Paraíba – 2008 – CESPE/UnB

75) Os **BDZ** são rapidamente absorvidos pela via oral e apresentam rápida metabolização, produzindo metabólitos inativos. Errado

76) Após serem absorvidos, os **BDZ** ligam-se a proteínas plasmáticas, o que diminui a sua lipossolubilidade e aumenta sua taxa de matabolização. Errado

77) Os **BDZ** em superdosagem aguda são considerados muito perigosos, porque causam depressão grave da respiração ou da função cardiovascular. Errado

78) Os **BDZ** são metabolizados por conjugação com glicuronídeo e eliminados pela urina. Certo

79) Os sintomas observados na síndrome de abstinência pelos **BDZ** são similares aos observados para os barbitúricos. Errado

80) A **clorpromazina** atua bloqueando os receptores pós-sinápticos dopaminérgicos mesolímbicos no cérebro. Certo

81) A **clorpromazina** é rapidamente absorvida por via oral, elevando a concentração plasmática horas após a administração, mesmo durante o uso crônico. Errado

82) A **clorpromazina** é altamente lipofóbica e apresenta alta capacidade de se acumular em órgãos muito vascularizados, como cérebro, pulmão e o fígado. Errado

83) A administração conjunta de anti-histamínico e **clorpromazina** é bem tolerada pelo paciente. Errado

84) Pacientes que utilizam **clorpromazina** apresentam toxicidade aguda nos

primeiros dias, associada a imprevisibilidade de resposta clínica. Errado

85) Todos os **ansiolíticos** apresentam como efeito adverso a ação hipnótica. Errado

86) O **zolpidem** apresenta as mesmas propriedades hipnóticas que os BDZ devido à sua similaridade química com estes fármacos. Errado

87) A **buspirona** é um agonista de receptores GABA com intensa atividade ansiolítica. Errado

88) Os **barbitúricos**, apesar de pouco utilizados, apresentam menor tolerância que os BDZ em tratamentos de uso prolongado. Errado

89) As **anfetaminas** inicialmente promovem um aumento na atividade mental e física do usuário como euforia, excitação e estimulação locomotora. Certo

90) As **anfetaminas** apresentam ação parassimpatomiméticas periféricas como elevação da pressão arterial e inibição da motilidade gastrointestinal. Errado

91) Os efeitos das **anfetaminas** observados são decorrentes da liberação de acetilcolina no cérebro. Errado

92) as **anfetaminas**, após uso prolongado, causam degeneração das terminações nervosas que contêm aminas. Certo

93) Fármacos com mecanismos de ação semelhantes ao das **anfetaminas** causam acentuada anorexia após uso crônico prolongado. Errado

94) Os **BDZ** causam redução da ansiedade e da agressividade, sedação, relaxamento muscular e perda da função motora. Errado

95) Os **BDZ** possuem como estrutura básica um anel de sete elementos fundidos com um anel aromático que apresenta quatro grupos substituintes principais, mas a modificação destes grupos leva à perda de atividade do fármaco. Errado

96) Os **BDZ** aumentam a transmissão sináptica inibitória, mediada pelos receptores GABAa, em todas as regiões específicas do cérebro. Certo

97) Os efeitos **ansiolíticos** são mediados pelos receptores GABAa contendo a subunidade alfa1, enquanto os efeitos de sedação são decorrentes da subunidade alfa2 desses receptores. Errado

98) O **flumazenil** é classificado como agonista competitivo dos **BDZ**. Errado

99) Todos os fármacos disponíveis atualmente são eficazes tanto para os sintomas positivos como para os sintomas negativos da **esquizofrenia**. Errado

100) A ação **antipsicótica** dos fármacos utilizados no tratamento dessa patologia é determinada pelo bloqueio dos receptores D2 da dopamina. Certo

101) Devido a alta potência dos **antipsicóticos**, baixa ocupação dos receptores D2 da dopamina é capaz de reverter os sintomas da esquizofrenia. Errado

102) Devido a sua ação de bloqueio imediato dos receptores D2, os efeitos são observados horas após a administração dos **antipsicóticos**. Errado

103) As substâncias com afinidade aos receptores 5-HT aumentam os sintomas observados na **esquizofrenia**. Errado

104) Os **fármacos neuroativos** atuam somente através dos canais de íons e dos receptores acoplados à proteína G. Errado

105) A **5-hidroxitriptamina** é capaz de se ligar a receptores acoplados à proteína G e, após essa ligação, promove o crescimento neuronal. Errado

Polícia Civil Rondônia – 2009 – FUNCAB

106) O fármaco classificado como antagonista dos receptores **benzodiazepínicos** é o: midazolam. Errado

107) O fármaco classificado como antagonista dos receptores **benzodiazepínicos** é o: alprazolam. Errado

108) O fármaco classificado como antagonista dos receptores **benzodiazepínicos** é o: flumazenil. Certo

109) O fármaco classificado como antagonista dos receptores **benzodiazepínicos** é o: flunitrazepam. Errado

110) O fármaco classificado como antagonista dos receptores **benzodiazepínicos** é o: nitrazepam. Errado

111) O dissulfiram é usado no tratamento do **alcoolismo** porque inibe a enzima: aldeído desidrogenase aumentando as concentrações de acetaldeído. Certo

112) O dissulfiram é usado no tratamento do **alcoolismo** porque inibe a enzima: acetilase alcoólica, reduzindo a distribuição de etanol no sangue. Errado

113) O dissulfiram é usado no tratamento do **alcoolismo** porque inibe a enzima: álcool desidrogenase, aumentando a eliminação do etanol. Errado

114) O dissulfiram é usado no tratamento do **alcoolismo** porque inibe a enzima: álcool acetilase, diminuindo a meia-vida do etanol. Errado

115) O dissulfiram é usado no tratamento do **alcoolismo** porque inibe a enzima: acetilcoenzima A redutase diminuindo as concentrações de etanol. Errado

116) Os **opioides**, como a morfina e seu derivado semisintético – a heroína, provocam alto grau de tolerância e dependência, síndrome de abstinência e tolerância cruzada. Certo

Polícia Civil Acre – 2008 – CESPE/UnB

117) A **dopamina** é um neurotransmissor envolvido com a inibição dos movimentos voluntários. Certo

118) A utilização de **drogas anticolinérgicas** equilibra a atividade dos

movimentos voluntários na doença de Parkinson por meio do aumento das atividades de excitação dos músculos. Errado

119) A utilização do **inibidor da descarboxilase de aminoácidos aromáticos** aumenta a concentração de levodopa no plasma, aumentando a meia-vida do fármaco. Certo

120) A absorção da **levodopa** em cápsulas ocorre na mucosa oral. Errado

121) A **levodopa** absorvida no trato gastro intestinal sofre metabolização na primeira passagem pelo fígado. Certo

122) Indivíduos tolerantes ao **álcool** mostram redução significativa no grau de sedação e ataxia em relação aos indivíduos não tolerantes. Certo

123) O **álcool etílico** é classificado como o mais tóxico dos alcoóis disponíveis que podem ser ingeridos por um indivíduo. Errado

Polícia Civil Amapá – 2004 – POLITEC/UNIFAP

124) A codeína ao ser biotransformada converte-se em metadona apresentando os mesmos conjuntos de sintomas. Errado

125) Diferindo bastante da morfina no aspecto químico a metadona possui ação e potência analgésica similar. Certo

126) A naloxona reverte a ação depressora respiratória das superdosagens de opiáceos/opioides, e auxilia no diagnóstico da intoxicação por iniciar síndrome de abstinência nos indivíduos dependentes. Certo

127) Em casos de adulteração de bebidas alcoólicas, observou-se a adição de **metanol** em algumas das garrafas, provocando certa toxicidade em indivíduos que ingeriram a mistura. Esta toxicidade é caracterizada por: Depressão do sistema nervoso central; Alterações do tecido óptico que podem resultar em cegueira; Leucopenia, com hemólise intravascular e anemia; Distúrbios respiratórios ou Nefrotoxicidade.

Polícia Civil Minas Gerais – 2003 – ACADEPOL

128) Uma das síndromes observáveis no uso crônico do **etanol**, é a de Wernicke-Korsakoff. Esta se caracteriza por confusão mental, ataxia e nistagmo, inicialmente. Pode evoluir para problemas de memória, muitas vezes irreversível e incapacitante, quadro demencial e apatia, degeneração cerebelar e consequente dano motor. Esta síndrome é desencadeada por: diminuição dos níveis orgânicos de tiamina; inibição da gliconeogênese pelo etanol; bloqueio da enzima aldeído-desidrogenase; indução da enzima álcool-desidrogenase ou degeneração do sistema microssomal hepático.

129) Os **barbitúricos** de ação longa, como fenobarbital, quando comparados com os de ação ultracurta, apresentam uma excreção urinária na forma inalterada, muitas vezes maior. Este fato pode ser justificado pela: maior capacidade dos barbitúricos de ação longa em se depositarem no sistema nervoso central; maior capacidade dos barbitúricos de ação curta em se depositarem no sistema nervoso central; maior capacidade dos barbitúricos de ação curta de passarem a barreira hematoencefálica; lipossolubilidade menor dos barbitúricos de ação longa ou lipossolubilidade menor dos barbitúricos de ação ultracurta.

Polícia Civil Minas Gerais – 2005 – ACADEPOL

130) Utilizada para evitar sonolência, desinibir e euforizar. A intoxicação aguda caracteriza-se por inquietação psicomotora, incapacidade de atenção e estado de confusão, podendo ocorrer manifestações delirantes. O texto refere-se a: Barbitúrico; Benzodiazepínico; Morfina; Opioide ou **Anfetamina**.

131) A dose excessiva de **barbitúrico** determina grave depressão do sistema nervoso central. Certo

132) O **álcool** potencializa o efeito dos barbitúricos no organismo. Certo

133) Os **barbitúricos** causam diminuição da atividade do sistema nervoso

central

134) O indivíduo com insuficiência hepática apresenta maior probabilidade de intoxicação pelos **opioides**. Certo

135) A **morfina**, quando utilizada por aspiração nasal, determina efeitos mais potentes no Organismo. Certo

Polícia Civil Pernambuco – 2006 – IPAD

136) Numere a coluna da direita de acordo com a da esquerda, relacionando o fármaco à sua indicação terapêutica, de acordo com a Relação de Medicamentos Essenciais recomendada pela Organização Mundial de Saúde (WHO, World Health Organization).

(1) Antipsicótico	(1) **Clorpromazina**.
(2) Ataque de pânico	(4) **Amitriptilina**.
(3) Ansiolítico e hipnótico	(1) **Haloperidol**.
(4) Antidepressivo	(2) **Clomipramina**.
	(3) **Diazepam**.

137) Estruturalmente a **morfina** é um derivado do fenantreno com dois anéis planares (A e B) e duas estruturas em anéis alifáticas (C e D). Certo

138) O **dextropropoxifeno** é um potente derivado sintético da morfina com ação curta, utilizado por via intravenosa no tratamento da dor intensa ou como adjuvante da anestesia. Errado

139) A **diamorfina** e a **codeína** são agonistas importantes semelhantes à morfina, enquanto que a **nalorfina** e o **levalorfan** são agonistas parciais estruturalmente relacionados. Certo

140) A **naloxona** e a **naltrexona** são antagonistas da morfina com alta afinidade pelos receptores μ. Certo

141) A euforia é um dos efeitos funcionais associado à ação dos opioides em receptores μ. Certo

142) Os principais efeitos do **etanol** são observados no sistema nervoso periférico, onde suas ações depressoras assemelham-se à dos anestésicos voláteis. Errado

143) Um dos mecanismos propostos para a ação do **etanol** está relacionado à potencialização da inibição mediada pelo GABA. Certo

144) O **flumazenil**, antagonista benzodiazepínico, reverte as ações depressoras centrais do etanol por antagonismo fisiológico. Certo

145) O **etanol** produz vasodilatação cutânea, de origem central, que provoca perda de calor. Certo

146) Os **alcoólatras** crônicos do sexo masculino são frequentemente impotentes devido a uma redução na síntese de esteroides testiculares. Certo

Polícia Civil Roraima – 2003 – CESPE/UnB

147) O **flunitrazepam** (Rohypnol®) é um sedativo benzodiazepínico que pode causar dependência química e, por esse motivo, é proibido em alguns países. Essa droga é normalmente associada a casos de estupro, pois mulheres dependentes submetem-se a abusos sexuais para conseguir a droga. Errado

148) A **anfetamina** é um potente estimulante do sistema nervoso central. Por esse motivo é utilizada de forma inapropriada para melhorar o desempenho de atletas e também para reduzir o sono. Certo

Questões Gerais

149) o **metanol** provoca alterações visuais ou cegueira e coma (grave), por

necrose do *putamen* e degeneração de células ganglionares da retina. Certo

Especialista em Saúde do GDF – 2011 – UNIVERSA

150) A administração de linezolida, um antimicrobiano capaz de inibir a monoamino-oxidase, pode causar a síndrome serotoninérgica em usuários de **ISRS**. Certo

151) A inibição da recaptação de **serotonina** ocorre, seletivamente, em transportadores neuronais pós-sinápticos. Errado

152) O efeito anorexígeno existente com o uso de **ISRS** (inibidor seletivo da recaptação de serotonina – antidepressivos) decorre da inibição da recaptação de serotonina especificamente no hipocampo. Errado

153) A serotonina acumulada em decorrência da **inibição da recaptação** promove maior estimulação dos receptores pós-sinápticos, corrigindo sintomas de depressão sem que haja readaptação neuronal. Errado

154) Os fármacos **ISRS** não afetam a agregação plaquetária. Errado

PARTE VI
FARMACOGNOSIA

CAPÍTULO 1 INTRODUÇÃO À FARMACOGNOSIA

1. Definição: ciência que estuda as plantas medicinais e suas propriedades.
2. Origem: da *Materia Medica*, especialidade que reunia todo o conhecimento sobre medicamentos e a forma de emprego e cujo principal expoente foi o Grego *Dioscorides*.
3. Utilização dos produtos naturais:
   a. Natural ou *in natura*.
   b. Extratos cujos princípios ativos são chamados de *agentes terapêuticos* ou *princípios ativos*.
4. Especialização: com o maior conhecimento sobre os medicamentos, houve a necessidade de se especializarem as disciplinas. No início do século XIX, surge a *farmacologia* (estudo da ação dos medicamentos) e *farmacognosia* (estudo de outros aspectos).
5. Passado recente: no fim do século XIX, com o surgimento das técnicas de síntese orgânica, tem início a *química farmacêutica*. Assim, a *farmacognosia* é deixada como um ramo exclusivo de estudo dos produtos naturais e deixada praticamente em "segundo plano".
6. Situação atual: vinculação entre *química farmacêutica* e a *farmacognosia*. Abordagem sobre outro ângulo: *química de produtos naturais*.
7. Crescimento da *farmacognosia*: em função de três principais razões:

a. Comprovada importância das plantas medicinais, insatisfação com o custo e eficácia de medicamentos alopáticos, bem como a cultura atual de preferência a "coisas naturais".

b. As drogas naturais podem ser ótimos protótipos para desenvolvimento de novas drogas.

c. Desenvolvimento da *farmacobiotecnologia* que consiste na transferência de material genético entre organismos propiciando o surgimento de novos componentes de utilidade medicinal (ex.: produção de hormônios a partir de cepas de *E. coli*).

8. Importância da *farmacognosia*:

a. Fornecimento de medicamentos úteis e/ou cuja síntese é impossível ou dispendiosa (ex.: digitálicos, alcaloides do ópio e do ergot, vacinas, soros, antibióticos etc.).

b. Fornecimento de compostos básicos que podem ser modificados para se tornarem mais eficazes e/ou menos tóxicos (ex.: derivados da morfina).

c. Fornecimento de protótipos para medicamentos com mesma ação fisiológica (ex.: anestésicos locais, cuja estrutura é baseada na molécula de cocaína).

d. Utilização como precursores de novos compostos. Compostos que na forma original não possuem determinadas propriedades terapêuticas desejadas, mas que podem ser utilizados como "matérias-primas" para elaboração de novas substâncias terepêuticas (ex.: safrol – derivados anfetamínicos, bacatina – taxol etc.).

CAPÍTULO 2 QUÍMICA DE PRODUTOS NATURAIS

1. Objetivo: estudo das características químicas que envolvem a biossíntese de produtos naturais e que afetam sua atividade.

IMPORTANTE 

O organismo vivo é um laboratório biossintético que processa e possui diversos compostos com variados efeitos fisiológicos.

2. Componentes dos produtos naturais:
   a. Inertes: não possuem efeito fisiológico (ex.: celulose, lignina, queratina etc.). Podem, todavia, dificultar, modificar ou impedir a absorção de princípios ativos, bem como modificar-lhes a potência.
   b. Ativos: possuem efeitos fisiológicos, podendo ser extraídos, purificados e cristalizados. No vegetal são conhecidos como *substâncias vegetais do metabolismo secundário*.
3. Substâncias vegetais do metabolismo secundário: princípios ativos produzidos pelos vegetais. Atualmente são duas as vertentes que tentam explicar a razão da produção destas substâncias pelas plantas, sendo ponderada a ocorrência concomitante destas:
   a. Erros metabólicos: estas substâncias seriam compostos sem atividade no vegetal e que seriam resultantes de métodos de excreção que inativariam metabólitos tóxicos de forma permanente.
   b. Sobrevivência da planta: estas substâncias teriam como finalidade proteger a planta, por exemplo, do consumo por animais, de forma a garantir a sobrevivência da espécie.
4. Tipos de substâncias vegetais do metabolismo secundário: glicosídeos, taninos, óleos vegetais, alcaloides etc.
5. Influências na produção dos compostos vegetais:
   a. Fatores hereditários (genéticos): geram mudanças quali e quantitativas.

Diferenças genóticas entre mesmos fenótipos (variedades químicas diferentes). Ex.: variedades diferentes de *Claviceps purpúrea* e de *Cannabis sativa*.

b. Ontogênicos (desenvolvimento): geram mudanças quali e quantitativas. Pode haver mudança na produção dos princípios ativos dependente da idade do vegetal. Ex.: *cannabinoides* (vegetal jovem possui mais *canabidiol*, adulto possui mais *tetrahidrocanabinol*, velho possui mais *canabinol*).

c. Ambientais: geram mudanças quantitativas. Alterações de clima, solo, pressão, métodos de cultivo etc. Interferem nas quantidades produzidas de princípios ativos (ex.: alcaloides / regiões mais úmidas, óleos vegetais / regiões mais secas, maconha (menos THC) / Skunk (mais THC).

6. Processos de biossíntese/biogênese: série de etapas bioquímicas que envolvem reações químicas diversas por meio de três fases:

a. Processo metabólico primário do carbono.

b. Produtos do metabolismo primário.

c. Produtos do metabolismo secundário.

RESUMO DOS PROCESSOS DE BIOSSÍNTESE		
Processo metabólico primário do carbono	**Produtos do metabolismo primário**	**Produtos do metabolismo secundário**
Fotossíntese		
Açúcares	Carboidratos	Glicosídeos diversos
Fosfoenolpiruvato/ácido chiquímico/ aminoácidos	Proteínas	Alcaloides
Acetil CoA/ malonil CoA	Ácidos graxos	Óleos fixos

CAPÍTULO 3 MÉTODOS DE PRESERVAÇÃO, EXTRAÇÃO, SEPARAÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DE PRINCÍPIOS ATIVOS VEGETAIS

1. Métodos de preservação: estratégia adotada para evitar a hidrólise ou inativação dos princípios ativos vegetais. Usualmente objetivam a redução de reações enzimáticas e oxidativas que destroem ou alteram a qualidade dos princípios ativos vegetais. As técnicas utilizadas dividem-se em três processos gerais: desidratação, emprego de solventes e irradiação "UV".

DESIDRATAÇÃO (aquecimento por um determinado período de tempo) – exemplos		
Circulação de ar quente	– Correntes de convecção. – Água é eliminada por evaporação.	Depende: – Do tamanho das partículas do vegetal. – Da distribuição do vegetal no equipamento (placa). – Das propriedades físicas do ar (temperatura, umidade e velocidade). – Da troca de calor eficiente (estrutura física do equipamento / projeto). – Duração: 3 a 5 horas. – Temperatura de 60 a 90° C. – 2 a 8% umidade final.
Desidratação a vácuo	– Combinação de aquecimento e vácuo. – Transferência de calor por condução (placa inferior – bandeja).	– Depende das mesmas características descritas acima. – Duração: 6 a 8 horas. – Temperatura de 30 a 60° C (mais brandas em razão do vácuo). – 2 a 8% umidade final.
Secagem por	– Condução de calor.	Substância vegetal é colocada dentro de

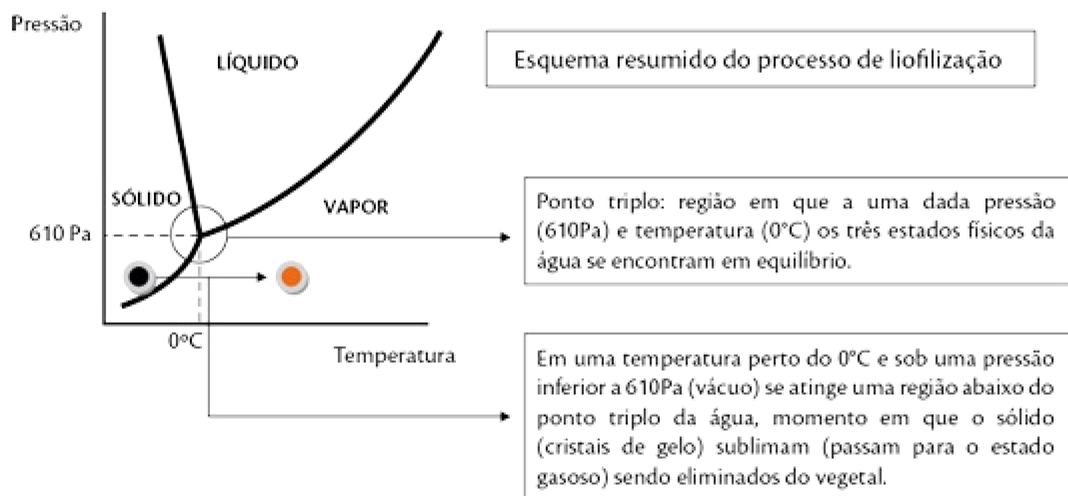
cilindro rotativo	– A vácuo ou a pressão atmosférica.	um cilindro que gira em sentido contrário a um rolo aquecido que raspa o material.
Liofilização	– Secagem a frio. – Sob vácuo e pressão controlada. – Utiliza o ponto triplo da água – *ver esquema*.	– Processo de congelamento rápido que promove a formação de cristais de gelo (– 30°C). – Remoção da água por sublimação (+ 40°C). – Duração: 12 a 24 horas. – Resulta em produto intacto e poroso (formado pela saída da água como vapor). – Umidade de 0 a 5%. – É o mais eficiente.

UTILIZAÇÃO DE SOLVENTES

Usualmente empregando etanol que promove a desnaturação de proteínas

IRRADIAÇÃO UV

Pouco eficiente. Baixo poder de penetração



2. Métodos de extração: muitos produtos vegetais podem ser usados de forma *in natura*, sendo os princípios ativos absorvidos diretamente no organismo (ex.: saladas), porém em muitos casos a extração prévia do princípio ativo se mostra mais interessante ou necessária. Esta extração, que objetiva retirar da planta a substância (ou substâncias) desejada, pode ocorrer no momento do emprego ou previamente a ele, viabilizando a utilização posterior do extrato ou aplicação com outros interesses como, por exemplo, pesquisa. As técnicas de extração dependem das características do material vegetal, do meio extrator e da metodologia empregada (sistemas de extração):

Características do vegetal	
Grau de divisão	– Quanto maior a compactação menor a penetração do extrator (troncos e raízes possuem maior resistência / flores e folhas permitem maior penetração). – Desta forma, quanto menor a granulometria, melhor a extração (aumento da superfície de contato).
Meio extrator	– O mais seletivo possível (extração somente, ou em maior quantidade, das substâncias desejadas).
Metodologia empregada	– Técnicas adequadas a cada necessidade e fatores como: Agitação (aumenta a difusão e renovação do solvente). Temperatura (aumenta solubilidade dos compostos). Tempo (diminui a resistência do tecido e aumenta o tempo de contato do solvente).

IMPORTANTE 

A seletividade do solvente está intimamente ligada à polaridade.

Desta forma, quando não se conhece o composto a ser extraído o recomendado é a realização de várias extrações mediante emprego de solventes (inclusive misturas) de polaridades crescentes.

Sempre que possível deve ser considerada a toxicidade do extrator (ex.:

potencial carcinogênico), riscos no manuseio (ex.: extrator inflamável e emprego de chama), risco a estabilidade das substâncias e custo do extrator.

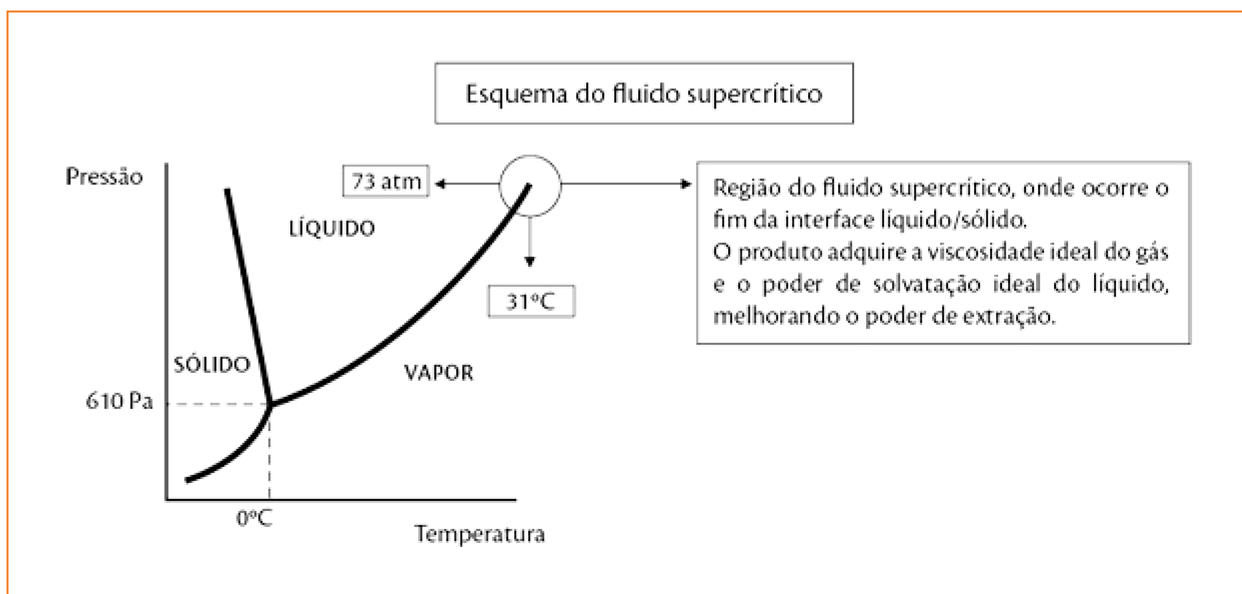
EXEMPLOS DE ALGUNS SISTEMAS EXTRATORES	
Éter de petróleo / hexano	Óleos fixos, pigmentos e furanocumarinas.
Tolueno / diclorometano / clorofórmio	Bases livres de alcaloides, óleos essenciais, antraquinonas e cardiotônicos.
Acetato de etila / n-butanol	Flavonoides e cumarinas.
Etanol / metanol	Heterosídeos.
Misturas hidroalcoólicas	Saponinas e taninos.
Água acidificada	Sais de alcaloides.
Água alcalinizada	Saponinas.

TÉCNICAS DE EXTRAÇÃO			
SISTEMA	**TÉCNICA**	**CARACTERÍSTICAS GERAIS**	
Fechado e a	Maceração (tintura)	– Longo período de tempo, com agitação ocasional e sem a remoção do extrator. – Grandes quantidades de solventes. – Aplicável a vegetais ricos em substâncias ativas e desprovidos de gomas e resinas. – Não é recomendada para substâncias voláteis. – Evitar misturas hidroalcoólicas inferiores a 20% ou água (proliferação de bactérias).	
		– extração exaustiva de substâncias ativas. – ideal para substâncias em	Simples: coleta integral do extrator.

frio	Percolação	presentes em menores quantidades ou pouco solúveis. – utiliza recipientes cônicos ou cilíndricos (vidro ou metal) por onde o líquido extrator é passado. – prévio intumescimento da amostra com o líquido extrator, empacotamento homogêneo.	Fracionada: coleta fracionada do extrator (separação de substâncias).
Fechado/quente	Refluxo	– extração com solvente em ebulição utilizando aparelho (balão de fundo chato ou redondo) acoplado a condensador. – possibilita a recuperação do solvente. – eficiente e econômica.	
	Partição entre solventes	– dissolução seletiva por meio da distribuição entre as fases de dois solventes imiscíveis. – utilizada para separação de componentes de uma mistura. – emprega funil de separação. Ex.: extração de alcaloides (usando água e clorofórmio). OBS.: há vários tipos de partição, tanto a frio (ex.: acetonitrila a menos 20°C) quanto a quente. A classificação aqui fornecida (a quente) é baseada na técnica usual de extração de alcaloides que normalmente emprega solução aquosa de ácido sulfúrico a quente.	
		– adequada à extração de óleos voláteis de folhas e ervas.	

	Arraste de vapor d'água	– as diferenças de tensão superficial entre óleo e água favorecem a remoção do óleo essencial pelo vapor, os quais se condensam ao passar pelo condensador e posteriormente são separados por decantação.
	Sohxlet	– empregada quando a solubilidade do soluto é pequena. – meio de maximizar a extração (extração contínua).
	CO_2 supercrítico	– emprega o CO_2 como fluido supercrítico (acima da temperatura e pressão em que ocorre o fim da interface líquido/gás) – *ver esquema*. – nesta condição o CO_2 apresenta a excelente viscosidade do gás e o ótimo poder de solvatação do líquido otimizando a extração.
Aberto e a frio	Prensagem (expressão)	– adequada quando o princípio vegetal é sensível a outras técnicas. – consiste em se "espremer" o vegetal retirando o sumo. – pode empregar diversas técnicas. Ex.: frutas cítricas como limão e laranja.
	Enfelurage	– empregada quando o componente vegetal é sensível (pétalas e flores) e/ou possui pouco óleo essencial. – as pétalas são colocadas em uma estrutura planar (normalmente armação com placa de vidro) e recoberta com gordura e compostos preservativos evitando o contato com o ar atmosférico. – as placas são empilhadas e as pétalas trocadas (usualmente a cada 24 horas). – após saturação da gordura (semanas) é procedida a extração alcoólica e

		resfriamento (precipitação da gordura eventualmente extraída) com posterior separação (destilação).
Aberto e a quente	Infusão	– a substância vegetal é colocada já na água fervente, onde permanece pelo tempo suficiente a extração dos princípios vegetais. – aplicável a vegetais de estrutura mole, delicada e fragmentada.
	Decocção	– a substância vegetal é colocada na água fria e submetida à fervura. – aplicável a vegetais de estrutura mais rígida. – não deve ser aplicado em vegetais que possuam princípios ativos sensíveis ao calor.



3. Métodos de separação: após a extração dos princípios ativos vegetais, pode ser importante e necessária a separação, com vistas à posterior purificação e concentração/cristalização. Algumas das técnicas mais empregadas são descritas no quadro abaixo:

TÉCNICA	CARACTERÍSTICA	EXEMPLO
Catação	– rudimentar – sólido/sólido – separação visual de compostos macroscopicamente diferentes	Separação de impurezas dos grãos de feijão.
Peneiração	– “tamização” – sólido/sólido – envolve a utilização de suportes com diferentes tamanhos de malha que separam os componentes em função da granulometria	Separação de pós com granulometrias distintas.
Ventilação	– sólido/sólido – arraste de componentes pelo ar – envolve a massa de cada substância (quanto mais leve, maior o arraste)	Separação de casca e caroço.
Levigação	– sólido/sólido – arraste pela água – envolve a solubilidade e a massa de cada substância	Separação das impurezas do arroz.
Decantação	– líquido/líquido – sólido/líquido – sólido/sólido – emprega a pressão atmosférica ou gravidade para separação de substâncias imiscíveis	Separação de saís insolúveis de solventes, separação de água e óleo, separação de substâncias conforme a granulometria e massa (câmara de poeira).
	– líquido/líquido	

Sifonação	– emprega a gravidade – separa líquidos imiscíveis colocando-se um suporte em platô elevado e outro suporte em nível inferior, o qual receberá um dos líquidos	Separação de solventes imiscíveis (depois de decantação).
Filtração	– sólido/líquido – sólido/gás – separação de substâncias utilizando precipitação – recolhimento mediante emprego de filtros	Recuperação de precipitados com papel filtro e recolhimento de material particulado do ar (ex.: aspirador de pó).
Evaporação / cristalização	– sólido/líquido – separação de soluto pela evaporação do solvente (concentração do soluto) – pode ser natural ou forçada (rotaevaporador)	Recuperação de extratos vegetais após extração (cristalização).
Sublimação	– sólido/gás – emprega aquecimento que converte diretamente o material sólido em gasoso, separando-o do suporte em que se encontra	Iodo e liofilização.
Separação magnética	– sólido/sólido – sólido/líquido – sólido/gás – empregas as propriedades magnéticas do sólido – utiliza ímãs	Separação de limalha de ferro de outros constituintes.
	– líquido/líquido – sólido/líquido – emprega calor e os	Separação de líquidos miscíveis (fracionada).

Destilação	diferentes pontos de ebulição dos compostos envolvidos	Separação de sólido dissolvido em solvente (simples).
Dissolução fracionada	– sólido/sólido – envolve as diferentes propriedades de solubilidade de sólidos nos diversos solventes empregados	Separação de sal e areia (sal solúvel em água, areia insolúvel em água).
Cromatografia *(ver detalhes na Parte VII – Toxicologia)*	– separação de componentes diversos – técnica amplamente empregada e eficiente	Separação de princípios ativos diversos.

4. Métodos de identificação: após extraído e separado, o princípio vegetal, na maioria das vezes, precisa ser devidamente identificado/caracterizado. Todavia, o princípio da identificação não está restrito aos extratos obtidos, sendo aplicável ao material vegetal íntegro ou fracionado.

a. Material íntegro ou *in natura*:

I. Organoléptico: identificação do material em função dos sentidos, por exemplo, acidez do limão.

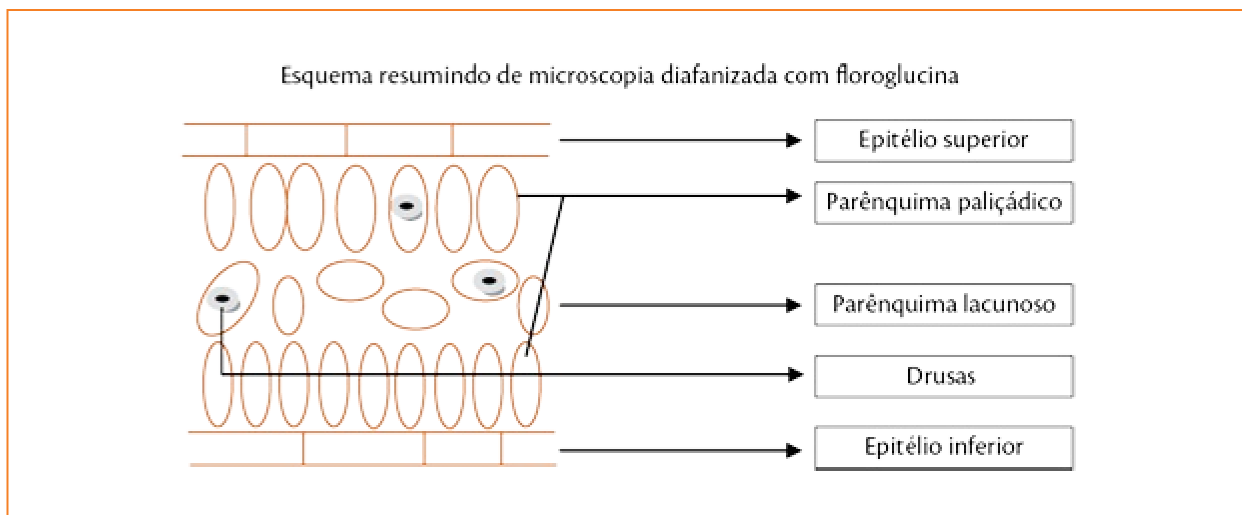
II. Macroscópico: identificação das estruturas macroscópicas do composto, por exemplo, verificação de frutos, sementes, folhas, flores etc.

b. Microscópico: identificação de estruturas específicas do material, por exemplo, organelas celulares. Emprega microscópio ótico ou de varredura eletrônica (MEV). No caso da microscopia ótica, a técnica pode ser procedida de duas formas:

I. Sem diafanização: para verificação prioritária de organelas e princípios vegetais, entre eles: amilos (glicerina iodada), cloroplastos (água

destilada), essências (Sudam III), mucilagem (azul de metileno).

II. Com diafanização (emprego de calor e hipoclorito de sódio ou cloral hidratado). Permite melhor visualização da estrutura e dos detalhes anatômicos do vegetal. Ainda pode ser empregada floroglucina ácida com o objetivo de corar em vermelho as estruturas de lignina permitindo melhor visualização.



c. Princípios vegetais

I. Testes gerais: usualmente empregam reações de coloração, técnicas de titulação etc.

ALGUNS EXAMES GERAIS DE IDENTIFICAÇÃO			
Antraquinonas	– *Bornträger (direto ou com prévia hidrólise)*	– hidróxido de amônio (direta) – ácido sulfúrico e hidróxido de amônio (prévia hidrólise)	Desenvolv coloração rósea-avermelha
	– *Keller-Kiliani*	– ácido acético glacial e cloreto férrico	Identificaç de desoxi-açúcar (ar castanho-

			avermelha
Cardiotônicos	– *Pesez*	– ácido fosfórico e luz UV	Identificaç da fração lactona (fluorescê amarelo-esverdead
	– *Kedde*	– ácido 3,5-dinitrobenzoico e etanol	Identificaç do tipo cardenólic (coloração castanho-avermelha
Taninos	– soluções de gelatina, quinina, acetato de chumbo, acetato de cobre e alcaloides	Precipitação	
	– solução de cloreto férrico	Coloração azul (taninos hidrolisáveis)] Coloração verde (taninos condensados)	
Saponinas	– agitação	– água destilada	– formaçã espuma persistente mais de 15 minutos
	– hemólise	– sangue bovino com anticoagulante	– formaçã halo hemo próximo a fragmento vegetal
Flavonoides	– shinoda	– etanol, magnésio metálico e ácido clorídrico	– coloraçã vermelha

	– tricloreto de alumínio e luz UV	– fluorescência vede-amarelada	
Óleos essenciais	– microscopia e/ou doseamento (ver em óleos essenciais a metodologia de clavenger)		
Alcaloides gerais	– Dragendorff	– Subnitrato de potássio, ácido acético e iodeto de potássio	Precipitaç
	– Mayer	– Cloreto de mercúrio, iodeto de potássio e água destilada	Precipitaç
Alcaloides gerais	– Wagner	– iodo, iodeto de potássio e água destilada	Precipitaç
	– Bertrand	– ácido silicotúngstico	Precipitaç
	– Sonnenschein	– ácido fosfomolíbdico	Precipitaç
	– Hager	– ácido pícrico	Precipitaç
	– Ácido Tânico	– ácido tânico	Precipitaç
Alcaloides tropânicos	– Vitali-Morin	– ácido nítrico, acetona e etanol e hidróxido de potássio	Coloração rósea/viole fugaz
	– Wasicky	– p.dimetilaminobenzaldeído e ácido sulfúrico	Coloração vermelha (inicialme nos bordo gota)
Alcaloides piperidínicos	– doseamento de lobelina (com ácido silico-túngstico e cloridrat quinina)		
Alcaloides isoquinólicos	– identificação de emetina por CCD		

Alcaloides indólicos	– Otto	– Ácido sulfúrico e bicromato de potássio	Coloração inicialmen violácea e posteriorm vermelha
	– Mandelin	– vanadato de amônio e ácido sulfúrico	Coloração violácea-avermelha (específico para estric
	– Oxidação à cacotelina	– ácido nítrico	Coloração alaranjada
Alcaloides quinólicos	– extração	– UV	Fluorescên azul
	– Grahe	– aquecimento com chama	Vapores vermelho-púrpura (identifica de flobafe
	– Doseamento	Extração e reativo de Mayer	Avaliação conforme mínimo ex pela farmacope brasileira
Alcaloides imidazólicos	– Helch	– Ácido clorídrico e dicromato de potássio, clorofórmio e peróxido de hidrogênio	Camada clorofórmi azulada (identifica de pilocar
	– Ekkert	– Ácido clorídrico, nitroprussiato de sódio e hidróxido de sódio	coloração vinho/verr (identifica de pilocar

Alcaloides púricos	– murexida	– Ácido clorídrico e clorato de potássio	Coloração rósea-púrp (identificaç de cafeína
	– microssublimação	– calor	Agulhas sedosas e longas (identificaç da cafeína
Identificação de drogas em pó	– organolépticos	Cor, odor, sabor e solubilidade	
	– microscópico	Pesquisa de amido (glicerina iodada)	Coloração
		Pesquisa de tricomas e cristais de oxalato de cálcio (diafanização)	Verificaçã pelos e cri
		Pesquisa de lignina (diafanização e coloração com floroglucina	Estruturas avermelha específicas cada tipo c material vegetal
Controle de qualidade de fármacos vegetais	Caracterização	Organoléptica	
		Microscópica	
		Macroscópica	
	Pesquisa quali e quantitativa	Com reativos gerais e técnicas instrument	
	Pesquisa de impurezas	Determinação de matéria orgânica estranl	
		Determinação de cinzas	
		Determinação de cinzas insolúveis em áci	

		Determinação de umidade
	Pesquisa de falsificação	Utilizando todas as demais técnicas, efetu comparações com padrões e dados de atl farmacopeia

II. Testes específicos: baseados em identificação instrumental (ver *Parte VII – Toxicologia*)

1. Massa.
2. RMN (ressonância magnética nuclear).
3. UV (ultravioleta).
4. IV (infravermelho).

CAPÍTULO 4 GLICOSÍDEOS

1. Definição: compostos vegetais que, ao se hidrolisarem, fornecem frações açúcares (*gliconas,* ex.: D-glicose) e não açúcares (*agliconas*).
2. Classificação principal: baseada na fração *aglicona*.
3. Biossíntese: enzimas (uridiltransferase) que, a partir do UTP e 1-fosfato-açúcar, formam o UDP-açúcar. Posteriormente, a glicosiltransferase desloca o grupamento açúcar para o aceptor (*aglicona*).

ATENÇÃO	
HEMIACETAIS	– açúcares e derivados. – compostos cujo grupamento aldeídico se une a grupamento hidroxila formando cadeia cíclica de 5 membros (glicofuranose) ou de 6 membros (gilcopiranose). – a ciclização se dá em carbono chamado *anomérico* (carbono da ligação glicosídica).

	– possuem isomeria óptica.
ACETAIS MISTOS	– glicosídeos. – compostos em que a hidroxila do carbono anomérico (hemiacetal) é substituída por átomo nucleofílico: *-O, -S, -N* (não acetal que fornece o grupamento aglicona).

4. Funções:

a. Para a planta: reguladoras, sanitárias e protetoras.

b. Para o homem: cardiotônicos, laxativos, irritantes.

5. Tipos: antraquinonas, saponinas, cardiotônicos, cianogenéticos, isocianogenéticos etc.

a. <u>Antraquinonas</u>:

I. Definição: compostos que possuem agliconas derivadas do antraceno. Quando hidrolisados produzem di-tri ou tetrahidroxiantraquinonas, bem como compostos reduzidos das antraquinonas (antranóis, diantronas e oxantronas).

II. Biossíntese: condensação de acetatos que originam intermediários. Posteriormente, por meio de novas condensações intramoleculares, formam-se vários compostos aromáticos oxigenados que geram os derivados do antraceno. Por meio de transglicolação o núcleo antraquinona é ligado ao hemiacetal.

III. Ação: catárticos. Aumentam a tonicidade dos músculos lisos do cólon e elevam a secreção de água e eletrólitos para o intestino grosso (ações provocadas pela aglicona livre, previamente hidrolisada pela microflora intestinal). Atuam de 8 a 12 horas após a administração.

IV. Indicação terapêutica: tratamento da constipação e evacuação antes de procedimentos diagnósticos ou cirúrgicos. Uso prolongado pode provocar perda das funções intestinais normais.

V. Efeitos colaterais: derivados reduzidos das antraquinonas (ex.: antranóis) são muito potentes e podem ocasionar cólicas desagradáveis.

VI. Tipos:

Cáscara sagrada (*Ramnus purshiana*)	– parte utilizada: casca. – antraquinonas: cascarosídeos A, B, C, D.
Frângula (*Ramnus frangula*)	– parte utilizada: córtex dessecado. – antraquinonas: frangulinas.
Aloé (*Aloe barbadensis*)	– parte utilizada: látex. – antraquinonas: aloína.
Ruibarbo (*Rheum officinale*)	– parte utilizada: raiz. – antraquinonas: reina.
Sene (*Cassia acitifolia*)	– parte utilizada: folha. – antraquinonas: senosídeos.

IMPORTANTE 

Algumas antraquinonas podem possuir derivados reduzidos, chamados de antracenos. Estes compostos são mais fortes e podem provocar fortes cólicas. São comuns no Ruibarbo, Aloé e Sene.

O vegetal mais empregado como laxativo em decorrência da presença de glicosídeos antraquinônicos é a Cáscara sagrada. Além dela, o Sene também é muito empregado. Embora com maior propensão a causar cólicas, o sene é popular em virtude de ser um composto barato.

b. Saponinas:

I. Definição: compostos que em água formam solução coloidal e que após agitação formam espuma.

II. Biossíntese: derivados de esteroides ou triterpenoides (mais abundantes).

Possuem agliconas com grande número de carbonos (27 a 30), tornando-as lipofílicas. Todavia, em razão da fração glicona, que é mais hidrofílica, a tensão superficial do composto em soluções aquosas é diminuída, fato este responsável pela produção de espumas (índice afrosimétrico). Podem ser acetiladas formando cristais e, assim, serem purificadas.

III. Ação: irritantes e hemolíticas (sapogenina – *sapotoxinas*). Tóxicas para vários animais, sobretudo os de sangue frio (toxina para peixes).

IV. Indicação terapêutica: variada (ver em tipos). Também utilizadas em pesquisa de hormônios esteroidais, combate a determinados parasitas/doenças (ex.: combate ao caramujo planorbídeo) e como aromatizantes.

V. Tipos:

Glicirriza (*Glicirriza glabra*) – alcaçuz	– parte utilizada: raiz e rizoma. – saponinas: glicirrizina (50 vezes mais doce que a sacarose). – utilizado como aromatizante e expectorante.
Ginseng (*Panax quinquefolius* e *Panax ginseng*)	– parte utilizada: raízes. – saponinas: panaxosídeos, ginsenosídeos, chikusetsusaponinas. – adaptogênico (auxilia o organismo a se adaptar a condições de estresse).

c. <u>Cardiotônicos</u>:

I. Definição: compostos com atividade sobre o músculo cardíaco.

II. Química: glicosídeos cuja fração glicona se liga na posição “3” do anel esteroidal. Pode ser de dois tipos:

1. Cardenólico: lactona de 5 membros.

2. Bufadienólico: lactona de 6 membros e com dupla insaturação.

III. Estrutura / atividade: influencia na atividade (melhora):

1. Aglicona deve possuir anel lactona alfa/beta insaturada.
2. Ligação beta na posição "17" do núcleo esteroidal.
3. Junções dos anéis A/B e C/D devem estar na posição *cis*.

IV. Ação: decorrente do grupamento aglicona (embora a fração glicona ajude na distribuição pelo organismo). Promove a *inibição da enzima Na/K ATPase* (que medeia o repouso, catalisando o transporte de *sódio* para fora da célula e o de *potássio* para dentro). Ao inibir a enzima, o cardiotônico provoca elevação do sódio intracelular e a consequente diminuição do potássio intracelular, provocando despolarização e intensificando a concentração de cálcio intracelular (para remoção do sódio). O excesso de cálcio promove maior interação com a troponina "C" favorecendo a liberação do sítio de ligação da *Actina*, permitindo a este unir-se com a miosina, formando a *actiomiosina* – proteína contrátil. Como no miocárdio esta troca iônica é mais rápida que em outros locais, o efeito é mais sentido neste músculo.

V. Efeitos:

1. Aumento da força de contração sistólica (ação ionotrópica positiva).
2. Aumento da contratilidade do coração, provocando esvaziamento completo do ventrículo e encurtamento do período de sístole (elevação do repouso entre as contrações).
3. Melhoria da circulação, com evolução da secreção renal e alívio de edemas associados à insuficiência cardíaco-congestiva – *ICC*.

VI. Indicação terapêutica: tratamento da *ICC*.

VII. Toxicidade: os cardiotônicos geram:

1. Extrasístole ventricular.

2. Depleção de potássio: há risco caso ocorra administração com outros redutores de potássio, como diuréticos e corticosteroides.
3. Elevação de cálcio: há risco se administrados concomitantemente a produtos com cálcio absorvível, por exemplo, o leite.

Dedaleira (*Digitales pupurea*)	– parte utilizada: folhas – cardiotônicos: digitoxina (maior lipossolubilidade, extremamente potente, totalmente absorvível, elevado T1/2 e reduzido índice terapêutico), gitoxina e gitalotoxina.
Dedaleira Grega (*Digitalis lanata*)	– parte utilizada: folhas – cardiotônico principal: digoxina (menos lipossolúvel, 60-80% absorvível e menor T1/2 – porém continua sendo bem potente e com maior índice terapêutico). Por estas razões a digoxina é a mais empregada atualmente.

IMPORTANTE 

O emprego de cardiotônicos para tratamento da *ICC* usualmente é precedido de dose inicial para "ambientar" o coração. O ajuste da posologia é feito com base na evolução do tratamento (a quantidade necessária varia muito de paciente para paciente e de cardiotônico para cardiotônico).

CAPÍTULO 5 Compostos fenólicos

1. Definição: compostos que contêm grupamento fenila ligado à cadeia lateral de propano.
2. Biossíntese: originários dos ácidos cinâmico (originário da *fenilalanina*) e *p*-cumárico ou *p*-hidroxicinâmico (originário da *tirosina*). Os aminoácidos fenilalanina e tirosina são, por sua vez, sintetizados pela via do ácido chiquímico.

ATENÇÃO 

A grande diferença entre os compostos fenólicos (como os flavonoides) e alcaloides é que, embora ambos derivem de aminoácidos, os primeiros **não possuem átomo de nitrogênio em sua estrutura química**.

a. Flavonoides:

I. Definição: Compostos vastamente disseminados e que possuem estrutura química do tipo C_6-C_3-C_6, ou seja, um anel benzênico (C6) condensado a um anel cromona (C_3).

II. Biossíntese: a partir do *p*-cumaroil-CoA e três moléculas de malonil CoA.

Rutina	– ramnoglicosídeo do flavonoide *quercetina*. – chamada de vitamina P. – tratamento da fragilidade capilar.
Cardo-de-leite (*Silybum marianum*)	– parte utilizada: frutos maduros – flavonoide: silibina – ativa RNA polimerase e aumenta o processo de regeneração de hepatócitos.

b. Taninos:

I. Definição: mistura de polifenóis de difícil separação e não cristalizáveis. São vastamente disseminados, podendo ser encontrados em folhas, frutos, caules, raízes etc. Não cristalizam e em água formam soluções coloidais. Possuem sabor ácido e adstringente.

II. Química: divididos em dois grandes grupos de acordo com os núcleos fenólicos e a forma de união:

1. Hidrolisáveis: ácido gálico e hexahidroxifenólico. São hidrolisáveis, produzindo ácidos fenólicos e açúcares.

2. Não hidrolisáveis (condensados ou proantocianidinas): oriundos da condensação de flavonoides, catequinas e núcleos fenólicos a carboidratos e proteínas. Se forem tratados com agentes hidrolíticos não sofrem hidrólise. Diferentemente, polimerizam-se formando compostos insolúveis e vermelhos (flobafenos).

III. Ação: adstringente. Precipitam proteínas e a elas se combinam, evitando a ação de enzimas proteolíticas (ação adstringente). Formam revestimento protetor antiséptico que auxilia na regeneração de tecidos.

IV. Indicação terapêutica: adstringentes do tubo digestivo e em escoriações cutâneas, por exemplo, queimaduras.

V. Efeitos colaterais: suposto potencial carcinogênico.

VI. Uso comercial: curtumes (a precipitação de proteínas transforma a pele em couro, evitando a putrefação e conferindo maleabilidade e resistência. Também produzem coloração ao gerarem compostos coloridos quando reagidos com determinados elementos).

ATENÇÃO 

A prática de adicionar leite ao chá promove a precipitação do tanino existente na bebida. Estudos demonstraram que esta prática promove diminuição da obstrução esofágica em populações cuja prática de tomar chá é comum.

Hamamélis (*Hamamelis virginiana*)	– parte empregada: folhas dessecadas ou extrato hidroalcoólico – taninos: hamamelitanino – adstringente e hemostático
Noz de galha (*Quercus infectoria*)	– parte empregada: excrescência formada pela punção de inseto e do seu ovo – taninos: ésteres do ácido gálico ricos em ácido tânico – largamente empregado em curtumes

CAPÍTULO 6 ÓLEOS FIXOS

1. Definição: lipídeos (ésteres de ácidos graxos e alcoóis de cadeia longa – *glicerol*). Diferem das gorduras pelo ponto de fusão (são líquidos em temperatura ambiente. Exceção óleo de coco que é sólido em temperaturas moderadas).

2. Biossíntese: formados pela esterificação de ácidos graxos (ácidos monocarboxílicos liberados pela hidrólise de gorduras e oriundos da acetil CoA e malonil CoA) e alcoóis de cadeia longa (glicerol). São constituídos por *triacilgliceróis* (molécula de glicerol representada por três radicais *acila* nas regiões 1, 2 e 3 da carboxila). Estas regiões (R1, R2 e R3) influenciam na composição dos óleos fixos e das gorduras (as variedades são autolimitadas por estas regiões).

a. Triacilgliceróis simples: R1 = R2 = R3 (Ex.: tri-oleoglicerol – três moléculas de ácido oleico)

b. Triacilgliceróis mistos:

I. R1, R2, R3 diferentes entre si

II. R1 = R2 mas diferentes de R3

III. R2 = R3 mas diferentes de R1

Ex.: 1,2-dipalmitol-3-estearil-glicerol (ácido palmítico nas posições 1 e 2 / ácido esteárico na posição 3).

IMPORTANTE 

Os óleos fixos diferem das gorduras em função do estado físico que se encontram: eles líquidos em temperatura ambiente; elas sólidas ou pastosas em temperatura ambiente (exceção: óleo de coco que é sólido em clima temperado, mas é óleo fixo).

O que determina esta característica é o grau de insaturação dos ácidos graxos

constituintes do produto (em geral os saturados são sólidos e os insaturados são líquidos).

Os óleos fixos podem absorver oxigênio do ar, saturando suas ligações e formando óxidos que se polimerizam constituindo uma película dura, dando ao composto uma propriedade *secativa*. A variação com que estes produtos absorvem oxigênio do ar confere-lhes propriedades *secativas, não secativas* ou *semissecativas*.

Os óleos fixos também podem ser hidrogenados formando gorduras semissólidas bastante empregadas na culinária.

Em geral gorduras saturadas (sólidas) como ácido láurico, mirístico e palmítico elevam o colesterol sanguíneo. Já gorduras insaturadas (líquidas) como ácido oleico e linoleico têm menor tendência a elevar o colesterol sanguíneo.

3. Função:
   a. Vegetal: armazenamento de energia;
   b. Homem: terapêutica, nutricional e industrial.
4. Identificação:
   a. Valor ácido: neutralização com KOH. Indica quantidade de ácidos graxos presentes no óleo.
   b. Valor de saponificação: indica a capacidade de saponificar ésteres.
   c. Valor de iodo (absorção de iodo): indica o número de insaturações (grau de insaturação).
5. Obtenção:
   a. Compressão a frio (óleo virgem).
   b. Extração com solventes orgânicos.
   c. Extração a vapor (posterior decantação).

   Posteriormente podem ser branqueados com ozônio e/ou filtrados.
6. Ocorrência: sobretudo em sementes, mas também nos constituintes dos frutos (ex.: pericarpo da *oliva*).

Óleo de rícino (*Ricinus comunis*) – mamona	– parte utilizada: semente. – óleos fixos: ácido ricinoleico (catártico, indústrias automotiva e cosmética). – possui ricina – alcaloide tóxico (deve ser previamente retirada do óleo de rícino).
Óleo de oliva (*Olea europea*)	– parte utilizada: pericarpo.
Óleo de soja (*Glycini soja*)	– parte utilizada: “feijões”.
Óleo de milho (*Zea mays*)	– parte utilizada: embrião.

CAPÍTULO 7 ÓLEOS ESSENCIAIS

1. Definição: princípios odoríferos encontrados em diversos vegetais, espalhados em inúmeras partes (tecido – coníferas, pétalas – rosas, córtex – canela etc.).
2. Ocorrência: em estruturas secretoras especializadas (pelos capilares), células parenquimais modificadas, tubos oleoginosos (*vittae*) ou canais lisígenos ou esquizógenos.
3. Química: oriundos da decomposição da camada resinosa da parede celular ou da hidrólise de alguns glicosídeos e compostos fenólicos. Podem ser divididos em:
   a. Derivados terpenoides oriundos do ácido mevalônico, cujas estruturas são divididas em unidades de isopreno (mais comuns são monoterpenoides).
   b. Compostos aromáticos oriundos da via do *ácido chiquímico – fenilpropanoides*.

IMPORTANTE 

Os óleos essenciais possuem odor característico e normalmente agradável, possuem índice de refração, são solúveis em solventes orgânicos e opticamente ativos (característica útil para diferenciação, uma vez que isômeros diferentes podem possuir odores completamente distintos).

Usualmente obtidos por arraste de vapor d'água e destilação.

Caso o óleo seja passível de hidrólise/decomposição pode-se usar a expressão, e se o teor for muito baixo emprega-se o enfleurage.

Também podem ser extraídos com solventes orgânicos e em temperaturas uniformes (50°C) fato este que conserva mais o odor, porém é mais caro.

Não são gordurosos, o que os diferencia dos óleos fixos.

Teste da mancha no papel: óleos fixos – mancham / óleos essenciais – não mancham.

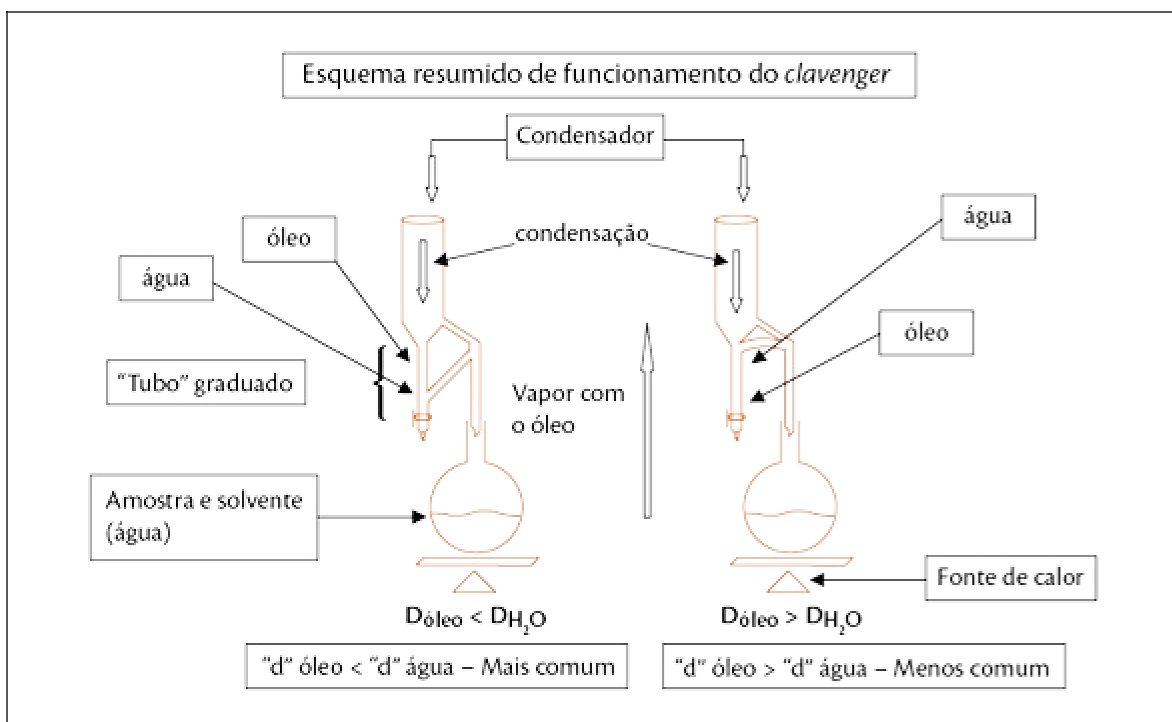
São voláteis (óleos voláteis ou essenciais).

4. Doseamento: técnica de *Clavenger* (avaliação do teor de essência).

   a. Pesquisa na farmacopeia sobre o teor mínimo de essência (por exemplo, 1%).

   b. Cálculo da tomada de amostra: deve ser considerado para um mínimo de 0,2 ml de essência (ex.: no caso de 1% seriam 20 g de amostra).

   c. Pesquisar a densidade da essência (maior ou menor que a água) – desta pesquisa virá a escolha do aparelho de *clavenger* adequado:



d. Ligar o equipamento: 3 horas em refluxo (e mais uma hora se necessário).

e. Verificar a quantidade de essência no "tubo" graduado (parte oleosa imiscível na água).

f. Calcular o teor. Ex.: se o volume obtido foi 0,2 ml e a tomada de amostra foi 20 g, então há 1% de essência (verificar se é o preconizado pela farmacopeia).

5. Emprego: condimentos, medicamentos (carminativos) e cosméticos.

Canela (*Cinamomum loureinii*)	– parte empregada: córtex. – óleo essencial: aldeído cinâmico (2 a 5%). – aromatizante e carminativo.
Cravo-da-índia (*Eugenia caryophyllus*)	– parte empregada: botão dessecado. – óleo essencial: eugenol (85%).
Noz-moscada	– parte empregrada: semente. – óleo essencial: miristicina (12%) e safrol (1%).

(*Miristica fragrans*)	– há indicação de que a miristicina tenha efeitos alucinógenos, porém o volume a ser ingerido é demasiado alto para se obterem tais efeitos.
Menta (*Menta piperita*)	– parte empregada: planta toda. – óleo essencial: mentol (50%). – em dias mais curtos há maior produção de *mentofurano* cujo odor é mais saturante.

CAPÍTULO 8 Resinas

1. Definição: produtos amorfos, duros, transparentes ou translúcidos, formados em dutos esquizolisógenos. Classificados como produtos de metabolismo final.
2. Química: complexas, acreditando-se tratar de resultado da oxidação de terpenos. Se aquecidas formam misturas de ácidos resínicos (ácidos diterpenoides) e alcoóis resínicos (resinóis e resinotanóis).
3. Apresentação
   a. Isolados: resinas (rosina, guáiaco, mástique).
   b. Misturadas:
   I. Mistura de resinas (também chamadas de bálsamos – oriundos dos ácidos cinâmico e/ou benzoico).
   II. Óleo-resinas (terebentina).
   III. Óleo-gomo-resinas (Mirra. Mais hidrossolúvel pela presença da goma).
4. Obtenção:
   a. Extração alcoólica e precipitação em água.
   b. Destilação (separação do óleo-resina da resina).

c. Coleta de exudato por punção.

RESINAS	Rosina (*Pinus palustris*)	– colofônia. – princípio ativo: ácido abiético (fabricação de vernizes).
	Mástique (*Pistacia lentisais*)	– princípio ativo: mástico (verniz dental).
	Cava-Cava (*Pistacia mithysticum*)	Princípio ativo: estirilpironas (ralxante muscular).
	Maconha (*Cannabis sativa*)	Princípio ativo: canabinoides (“antieméticos”).
MISTURA DE RESINAS	Estoraque (*Liquidambar orientallis*)	– Obtenção: tronco (produto patológico oriundo da contusão do córtex). – princípios ativos: estorricina (50%). – adjuvante na tintura de benjoim, estimulante, antisséptico e expectorante.
	Bálsamo do Peru (*Myroxilum pereirae*)	– obtenção: lesão do córtex. – princípio ativo: cinamaína (60%) – odor de baunilha. – protetor local, rubefasciante, parasiticida e tratamento de hemorroides.
MISTURA DE RESINAS	Bálsamo de Tolu (*Myroxillum balsamum*)	– obtenção: lesão do córtex. – princípio ativo: cinamato de toluresinotanol (75-80%). – aromatizante.
	Benjoim	– obtenção: lesões no córtex que formam as “lágrimas”.

	(*Styrax benjoim*)	– princípios ativos: vanilina, cinamatofenilpropila (aromatizantes e antissépticos).
OLEORRESINAS	Terebentina (*Pinus palustris*)	– parte empregada: córtex. – extração com ácido sulfúrico 50% (destrói o parênquima e permite que o canal seja alargado, liberando a oleorresina), posteriormente destilada (o que sobra é a rosina).
	Gengibre (*Zenziber oficinalle*)	– princípios ativos: zingerona, shogaol, bisaboleno, zingibereno, zingiberol (aromatizantes).
ÓLEO-GOMO-RESINAS	Mirra (*Commiphora molmol*)	– Obtenção: incisões no córtex. – princípios ativos: óleo (2-8%) / goma (60%) / resina (25-40%). – adstringente, protetor estomacal e aromatizante.

CAPÍTULO 9 ALCALOIDES

1. Definição: grupo do qual fazem parte inúmeros produtos naturais, principalmente de origem vegetal, com grande influência histórica, médica, política e social.

Química: compostos nitrogenados de propriedades alcalinas e dotados de grande atividade fisiológica. Podem possuir mais de um nitrogênio em sua estrutura, apresentando-se sob a configuração linear ou heterocíclica. Existem como aminas primárias, secundárias e terciárias (que doam elétrons quando reagem com ácidos, formando sais), bem como quaternária (não possuem elétron para doar e, portanto, não se comportam como aminas).

2. Biossíntese: a maioria é formada a partir de aminoácidos, por meio de descarboxilação ou transaminação, formando aminas ou aldeídos (bases de schiff) que posteriormente são condensados (condensação de Mannich).

IMPORTANTE		
As propriedades químicas dos alcaloides, especialmente a produção de sais a partir de reações com ácidos, são extremamente importantes. Elas possibilitam ao alcaloide se apresentar tanto na forma livre (solúvel em solventes orgânicos) quanto na forma de sal (hidrossolúvel), viabilizando diversas formas de extração, inclusive sendo o fundamento químico do refino da cocaína.		
Forma do alcaloide	**Meio aquoso**	**Meio orgânico**
Livre (R_3N:) – APOLAR	Insolúvel	Solúvel
Sal ($[R_3N: H]^+HSO4^-$) – POLAR *Exemplo dado: sulfato*	Solúvel	Insolúvel
Reações dos alcaloides		
Formação do sal *(a partir da base livre)*	$R_3N: + H^+HSO4^- \rightarrow [R_3N: H]^+HSO4^-$	
Formação da base *(a partir do sal)*	$[R_3N: H]^+HSO4^- + NH_4^+OH^- \rightarrow NH_4^+ HSO4^- + H_2O + R_3N: \downarrow$	

3. Forma de apresentação:
   a. Estrutura com oxigênio: pós-cristalinos.
   b. Estrutura sem oxigênio: líquidos.
4. Localização: sobretudo em plantas (várias localidades: sementes, caules, raízes e folhas).
5. Ações:
   a. Vegetal: proteção, produtos de detoxicação, reguladores de crescimento e

fonte reserva de nitrogênio (planta).

b. Homem: diversos efeitos terapêuticos significativos e também podem ser venenosos.

6. Identificação: métodos gerais e específicos:

a. Métodos gerais: empregam os reativos gerais de alcaloides (RGA). São métodos pouco sensíveis e pouco específicos, mas que são bastante úteis para triagens. Usualmente estes ensaios lançam mão de ao menos 3 (três) reativos gerais (ver os tipos no Capítulo 3 desta Parte VI) por meio de duas formas de pesquisa, complementares entre si:

I. Pesquisa direta: envolve a extração ácida do alcaloide presente no vegetal. Caso positiva quando submetida aos RGA, precede a pesquisa confirmatória.

II. Pesquisa confirmatória: envolve a extração alcalina do alcaloide obtido na pesquisa direta. Caso positiva quando submetida aos RGA, confirma a presença de alcaloide na amostra.

b. Métodos específicos: ver Capítulo 3 – métodos de identificação, desta Parte VI.

7. Classificação: baseia-se de acordo com dois fatores: biossíntese e grupo químico principal.

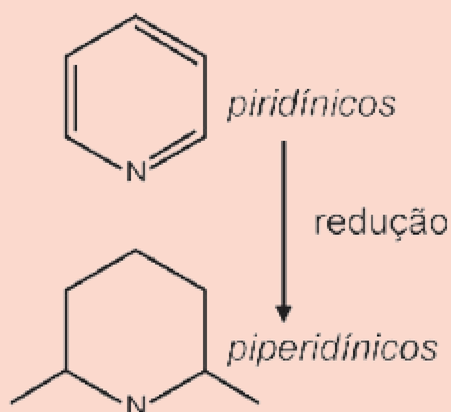
a. Biossíntese:

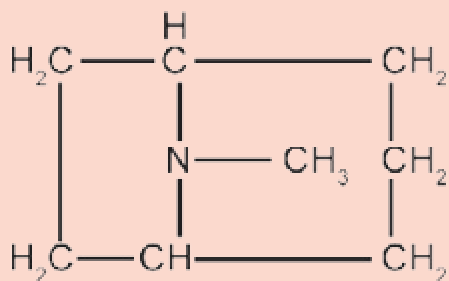
I. Alcaloides verdadeiros: possuem nitrogênio heterocíclico e são formados por aminoácidos;

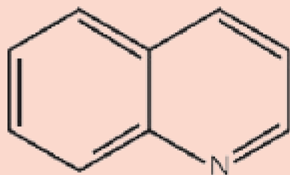
II. Protoalcaloides: possuem nitrogênio linear e são formados por aminoácidos;

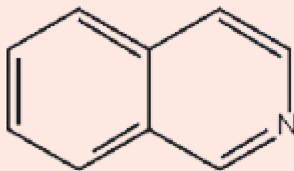
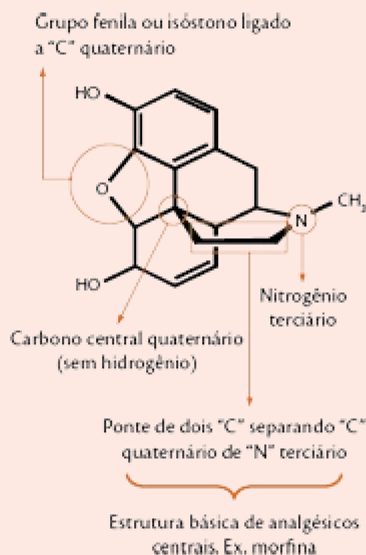
III. Pseudoalcaloides: não são derivados de aminoácidos, mas sim de terpenos ou estruturas esteroidais.

b. Grupo químico principal:

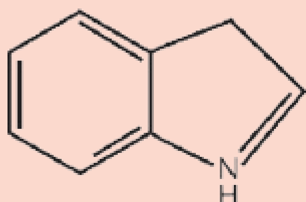
PIRIDÍNICOS/PIPERIDÍNICOS  Alcaloides verdadeiros derivados da *LISINA* e *ORNITINA (nicotina)*	Derivados da piperidina Lobélia (*Lobelia inflatta*)	– parte empregada: folha. – alcaloide: lobelina (líquido). – empregada no tratamento da dependência ao cigarro (é semelhante à nicotina).
	Derivados do ácido nicotínico Areca (*Areca catechu*)	– parte empregada: semente. – alcaloide: arecolina (líquido). – anti-helmíntico.
	Derivados da piridina/piperidina Tabaco (*Nicotina tabacum*)	– parte empregada: folhas. – alcaloide: nicotina (líquido). – produto do metabolismo radicular (formada a partir do ácido quinolínico). – ação colinérgica.
	Beladona (*Atropa beladona*) *Solanáceas*	– parte empregada: folhas, inflorescências, frutos. – alcaloides: hiosciamina, atropina.

TROPÂNICOS  Alcaloides verdadeiros derivados da *ORNITINA* e *LISINA* *(composto bicíclico: condensação de precursor pirrolidina com três átomos de carbono derivados do acetato)*		– anticolinérgicos e antiespasmódicos.
	Estramônio (*Datura stramonium*) – figueira brava *Solanáceas*	– parte empregada: folha, fruto, inflorescências. – alcaloides: hiosciamina, atropina, escopolamina (esta última é depressora do SNC).
	Meimendro (*Hiosciamus níger*) *Solanáceas*	– parte empregada: folha, frutos, inflirescência. – alcaloides: hiosciamina e escopolamina.
	Coca (*Erythroxylum coca e E. novagranatense*)	– parte empregada: folhas. – alcaloides: derivados da ecgonina (cocaína), derivados da
		tropina, derivados da higrina. – a cocaína é simpatomimética (proscrita no Brasil – ver Parte VII –

		Toxicologia).
QUINÓLICOS  Alcaloides verdadeiros derivados do TRIPTOFANO (clivagem do anel da parte benzopirrol oriundo do triptofano com posterior rearranjo para forma o anel quinólico)	Cinchona (*Cinchona succirubra*)	– parte empregada: casca. – alcaloides: quinina (amarela), cinchonina (vermelha), cinchonidina e quinidina. – antimaláricos (inibem a transcrição genética do plasmodium por meio da intercalação da parte quinolina no DNA, tornando-o mais longo, inibindo a separação da fita). – tratamento de arritmias (quinidina – combina-se com canais de sódio inativando-os). – empregado na produção de água tônica. – a intoxicação pode causar cinchonismo (zumbido nos ouvidos).
		– parte empregada:

ISOQUINÓLICOS  Alcaloides verdadeiros derivados da FENILALANINA (fenietilamina) e TIROSINA (feniacetaldeído) – maior grupo  	Ipecacuanha (*Cephaelis ipecacuanha*)	rizomas e raízes. – alcaloides: cefaelina, emetina. – eméticos (não podem ser administrados por via oral) e amebicidas (bloqueia a síntese proteica do parasita). – pode se acumular no organismo (não é mais empregada).
	Hidraste (*Hidraste canadensis*) (ftalidoisoquinolonas)	– parte empregada: rizoma e raízes. – alcaloides: hidrastina, berberina, canadina. – adstringentes e empregadas no tratamento de inflamação de mucosas.
	Sanguinária (*Sanguinaria canadensis*) (benzofenantidinas)	– parte empregada: rizomas. – alcaloide: sanguinarina (nome em decorrência dos sais vermelhos que produzem). – espectorantes,

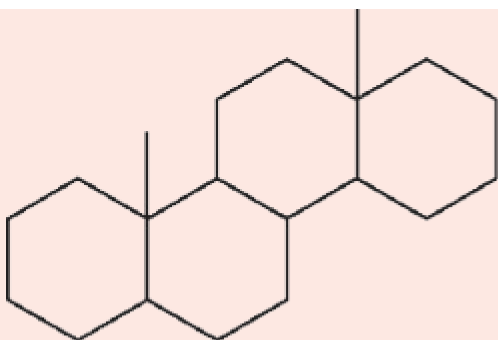
		eméticos e preventivos da placa bacteriana.
	Curare (*Strychnos castelnai*) (benzilisoquinolinas)	– parte empregada: extrato da casca. – alcaloide: d-tubocurarina. – bloqueador da junção neuromuscular (relaxante muscular) – impede a ação da acetilcolina na placa motora.
	Ópio (*Papaver somniferum*) (benzilisoquinolinas)	– parte empregada: seiva colhida das cápsulas imaturas. – alcaloides: morfina, codeína, noscapina, papaverina, tebaína. – analgésicos centrais (morfina), antitussígenos (codeína), antiperistálticos (ex.: elixir paregórico e láudano).
	Rauvolfia	– parte empregada – raiz. – alcaloide: reserpina.

INDÓLICOS  Alcaloides verdadeiros constituídos de moléculas policíclicas complexas derivadas do TRIPTOFANO e apresentando partes NÃO TRIPTOFANO (precursores monoterpenoídicos: aspidospermano, corinano e ibogano) compostas por núcleos indólicos e/ou dihidroindólicos	(*Rauwolfia serpentina*) Alcaloides do tipo corinano	– antispicótica (diminui estoque de catecolaminas e serotonina, diminui a captação destas e é hipotensora).
	Ioimbina (*Pausinystalia yoimbine*) Alcaloides do tipo corinano	– parte empregada: casca. – alcaloide: ioimbina. – colinérgica (tratamento da ereção e diabetes).
		– parte empregada: toda planta. – alcaloides: vinblastina (VLB – com n-metila) vincristina (VCR – com n-formila, mais instável e

aspidospermano corinano ibogano	Vinca (*Catharanthus roseus*) Alcaloides do tipo ibogano e aspidospermano	precisa de refrigeração), vinleurosina, vinrosidina e mais recentemente a catarantina (ibogano) e a vindolina (aspidospermano). – antineoplásicos (cessam a divisão celular na metáfase mediante a ligação à tubulina – componente do fuso mitótico).
	Noz Vômica (*Strychnos nuxvomica*) Alcaloides do tipo corinano	– parte que contém o alcaloide: sementes. – alcaloides: estricnina e brucina. – convulsivantes (estricnina ver em Parte V – Drogas que atuam no SNC (estimulantes).
		– parte empregada: sementes. – alcaloide: fisostigmina (sensível a luz). – colinérgico (inibidor

	Fisostigmina (*Physostigma venenosum*) – fava-de-calabar	reversível da colinesterase). – empregado no tratamento do glaucoma (aumenta a contração da musculatura ciliar e promove melhor saída do humor aquoso, diminuindo a pressão). Também é antídoto para drogas anticolinérgicas.
	Esporão do Centeio (esclerócito seco de *Claviceps purpúrea* e caldo de fermentação com micélios de *Claviceps paspali*)	– parte empregada: cultura saprofítica do fungo. – alcaloides: ácido lisérgico, ácido isolisérgico (sem atividad fisiológica), ergometrina (ou ergonovina – hidrossolúvel), ergotamina e ergotoxina (mistura de ergocristina, ergocriptina e ergocornina). – empregados no tratamento de cefaleias (ergotamina) pois

		causam vasoconstrição da carótida dilatada (diminuem a pulsação e como oxitócito (derivados semissintéticos). – a intoxicação gera o *ergotismo* (gangrena dos membros).
IMIDAZÓLICOS N N H Alcaloides verdadeiros derivados da HISTIDINA (ainda é uma tese)	Jaborandi (*Pilocarpus jaborandi*)	– parte empregada: folhas. – alcaloide: pilocarpina. – colinérgico (agente muscarínico) empregado no tratamento do glaucoma (constrição do músculo ciliar promovendo maior saída do humor aquoso e diminuindo a pressão intraocular).
ESTEROIDIAIS		– parte empregada: raízes e rizomas. – alcaloides: cevadina, germidina, germitrina,

 Pseudoalcaloides derivados de seis unidades isoprênicas e também contêm nitrogênio (incorporado em estágio final da biossíntese)	Heléboro-verde (*Veratrum viride*) e Heléboro-branco (*Veratrum album*)	neogermitrina, neoprotoveratrina, protoveratrina e veratridina (grupo I – ésteres de alcaminas: ésteres de bases esteroidais). Pseudojervina e veratrosina (grupo II – glicosídeos das alcaminas). Germina, jervina, rubijervina e veratramina (Grupo III alcaminas). Germidina e germitrina são os mais importantes.
		– hipotensores, cardiodepressores e sedativos (tratamento da hipertensão). Também usado como inseticida.
	Efedra ou Ma-huang (*Ephedra sínica*)	– parte empregada: toda planta. – alcaloide: efedrina. – potente simpatomimético (relaxa músculos lisos dos brônquios, efeito ionotrópico

AMINAS ALCALOÍDICAS  Protoalcaloides derivados simples da FENILETILAMINA (oriunda da FENILALANINA e TIROSINA) Não possuem NITROGÊNIO heterocíclicos.		positivo, vasoconstrição de pele e mucosas). – intoxicação pode causar hipertensão, cefaleias, tontura etc.
	Colchicina (*Colchicum autummale*)	– parte empregada: sementes e bulbo. – alcaloide: colchicina. – tratamento da gota (atividade antimitótica: diminui a migração de leucócitos, portanto, diminui a fagocitose ocasionando redução na produção de ácido lático e deposição de ácido úrico).
	Khat ou Chá-da-abssínia (*Catha edulis*)	– parte empregada: folhas frescas. – alcaloide: catinona. – propriedades análogas à anfetamina (tem potencial de abuso e dependência. Mascada por algumas

		populações africanas e em alguns países árabes – aceito em algumas religiões).
	Peiote ou Mescal (*Lophophora williamsii*)	– parte empregada: cimeira dessecadas. – alcaloide: mescalina. – agente alucinógeno (ver Parte VII – Toxicologia) empregado em rituais religiosos.
PÚRICOS Pseudoalcaloides derivados biologicamente das PURINAS (todavia as purinas são instáveis e não ocorrem na natureza, porém derivam em XANTINAS – constituídas por um anel de	Cola (*Cola nítida*)	– parte empregada: sementes. – alcaloides: cafeína, teobromina.
	Café (*Coffea arábica*)	– parte empregada: sementes. – alcaloide: cafeína (o aroma é dado por um óleo essencial chamado *cafeol*).
	Guaraná (*Paullinia cupanai*)	– parte empregada: sementes. – alcaloide:

		cafeína.
pirimidina de seis membros e um anel de imidazol de cinco membros). Inibem competitivamente a fosfodiesterase provocando elevação de ADP e estimulando a liberação de epinefrina. Promovem relaxamento da musculatura brônquica, aumento da atividade do SNC, elevação da diurese e da secreção gástrica, diminição da contração uterina e provocam efeitos crono e ionotrópicos.	Erva-mate (*Ilex paraguariensis*)	– parte empregada: folhas. – alcaloide: cafeína
	Chá-da-índia (*Camella sinensis*)	– parte empregada: folhas. – alcaloides: cafeína, teofilina (prevenção da asma).
	Cacau (*Theobroma cação*)	– parte empregada: semente. – alcaloide: teobromina (prevenção da asma).

EXERCÍCIOS

PF- 2004 – Nacional – CESPE/UnB

01) O aparelho de **soxhlet** é utilizado para extração com solventes voláteis, a quente e em sistema fechado. Certo

02) **Alcaloides tropânicos** apresentam em comum uma estrutura bicíclica que contém os anéis de pirrolidina e piperidina. São exemplos de alcaloides tropânicos a ergotamina, a hiosciamina e a cocaína. Errado

03) a CG ou CG/EM e a CLAE são métodos de análise adequados para

detecção e a quantificação de substâncias componentes de **óleos essenciais**. Certo

PF – 2004 – Regional – CESPE/UnB

04) A técnica de **estabilização** de material vegetal consiste na desnaturação proteica de enzimas celulares, por meio da destruição das suas estruturas quaternária e terciária pela ação dos agentes desidratantes ou por ação do calor. Certo

05) Compostos fenólicos são uma classe de substâncias de origem vegetal que inclui uma grande diversidade de estruturas. Flavonoides, taninos e saponinas são exemplos de grupos de compostos fenólicos. Errado

06) O reagente de Kedde é adequado para a identificação de **glicosídeos cardiotônicos** por cromatografia em camada delgada. Certo

Polícia Civil Rondônia – 2009 – FUNCAB

07) Os sais formados após a adição do ácido retornam à sua condição original ao serem tratados por solução alcalina, fazendo com que a extração tenha êxito. Certo

08) Ao adicionar o ácido, as substâncias de interesse tornam-se insolúveis e, com isso, são particionadas para fase orgânica. Errado

09) A primeira etapa da extração consiste na adição de solução alcalina diluída, para extração das substâncias de interesse. Errado

10) A adição de solução alcalina diluída na primeira etapa da extração garante que na camada aquosa permaneçam apenas as substâncias de caráter básico e neutras. Errado

11) O pH da fase orgânica, ao término da etapa de extração, é necessariamente ácido. Errado

Anvisa – 2004 – CESPE/UnB

Empregados para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva há mais de 200 anos, os compostos digitálicos são extraídos principalmente de plantas da família das apocináceas, como *Digitalis lanata* e *Digitalis purpurea*. Seus produtos mais utilizados são a digoxina e a digitoxina, cujas meias-vidas no organismo humano são de aproximadamente 40 horas e 6 dias, respectivamente. Ambas as drogas são medicamentos de índice terapêutico baixo. Para evitar efeitos tóxicos, os níveis plasmáticos de digoxina não devem ultrapassar o valor de 2 ng/mL e, os de digitoxina, 35 ng/mL. A digitoxina, diferentemente da digoxina, é extensivamente metabolizada pelo fígado. O volume de distribuição aparente da digoxina é de 9 L/kg de peso corporal, enquanto o da digitoxina é de somente 0,5 L/kg. Uma outra diferença é que 97% das moléculas de digitoxina se ligam a proteínas plasmáticas, enquanto somente 25% das de digoxina encontram-se ligadas.

12) Em um paciente com intoxicação por **Digitoxina** com níveis plasmáticos de 120 ng/mL, deve-se esperar em torno de 12 dias para que os níveis de digitoxina diminuam a valores abaixo da faixa tóxica. Certo

13) Em pacientes com insuficiência renal, as meias-vidas da digoxina e da digitoxina são significativamente maiores que em uma pessoa saudável. Errado

14) A alta afinidade da digitoxina a proteínas plasmáticas facilita sua difusão para todos os tecidos do organismo. Por outro lado, a baixa afinidade da digoxina a proteínas plasmáticas favorece sua permanência mais restrita à circulação sanguínea. Errado

Polícia Civil Acre – 2008 – CESPE/UnB

15) As análises dos **materiais de origem vegetal** devem ser comparadas com a matéria-prima autêntica, identificada pela farmacopeia. Certo

16) A determinação do teor de **óleos fixos** é realizada por meio do processo de destilação por arraste a vapor. Errado

17) Para a determinação de **taninos** em amostras vegetais, utilizase uma solução de cloreto de ferro a 10% com carbonato de sódio. A presença do tanino é confirmada, se a solução torna-se avermelhada em contato com a amostra. Certo

18) A atividade hemolítica de extratos vegetais indica a presença de **glicosídios antraquinônicos**. Errado

Polícia Civil Pernambuco – 2006 – IPAD

19) Vários fatores interferem no processo de extração, como as características do material vegetal, grau de divisão deste material, o solvente extrator, bem como a metodologia de extração. Numere a coluna da direita de acordo com a da esquerda, relacionando o solvente ao tipo de substância preferencialmente extraída.

(1) Água alcanilinizada	(4) **Cumarinas simples**.
(2) Água acidificada	(4) **Flavonoides**.
(3) Éter de petróleo	(3) **Pigmentos**.
(4) Acetato de etila	(2) **Alcaloides**.
	(1) **Saponinas**.

20) O **método de extração** consiste em manter o material vegetal em contato, durante um determinado período de tempo, com um solvente em ebulição, normalmente a água. Ressalta-se que este método, empregado para extração de substâncias de materiais vegetais duros e de natureza lenhosa, é: Infusão; Extração sob refluxo; Extração em aparelho de Soxhlet; Decocção ou

Maceração.

21) A **estabilização** do material vegetal consiste na desnaturação proteica de enzimas celulares, através da destruição das suas estruturas terciárias e quaternárias. Certo

22) Quando a execução da **análise fitoquímica** for feita em tempo distante da coleta, o material vegetal deve ser imediatamente tratado. Certo

23) A **desnaturação** proteica pode ser efetuada pela ação de agentes desidratantes, como o etanol. Certo

24) A **secagem** do material vegetal visando sua estabilização é feita em temperaturas acima de 60ºC e curto tempo de exposição. Certo

25) Para se proceder à **caracterização** de um determinado grupo de substâncias de interesse presentes em um vegetal, deve-se primeiro extrair essas substâncias com um solvente adequado, para, então, caracterizá-las no extrato. Neste contexto, o grupo de substâncias cuja caracterização no extrato pode ser feita pela observação sob a luz ultravioleta, visto que a maioria delas possui fluorescência azul-brilhante ou verde, é: Esteroides; Tripertenos; Cumarinas; Polifenóis ou Alcaloides.

26) Muitos alcaloides indólicos possuem importantes atividades biológicas, inclusive tóxicas. Numere coluna da direita de acordo com a da esquerda, relacionando o alcaloide indólico à sua atividade biológica.

1) Dimetiltriptamina periférico	(5) Bloqueador adrenérgico
2) Ioimbina	(1) Alucinógena.
3) Reserpina	(3) Anti-hipertensivo
4) Vincristina	(4) Antitumoral.
5) Ergotamina	(2) Simpatolítica.

Polícia Civil Paraná – 2007 – UFPR

27) A quinina, um dos principais componentes da casca de *Cinchona officinalis*, foi o composto protótipo para a descoberta de: mefloquina; flavonoides; alcaloides; glicosídeos ou cumarinas.

28) A salicina, um exemplo da importância dos produtos naturais na gênese de fármacos, está incluída na classe dos: Flavonoides; Cromonas; Quinonas; Alcaloides ou Glicosídeos.

Polícia Civil Roraima – 2003 – CESPE/UnB

29) A farmacognosia, um ramo da farmacologia, estuda os mecanismos envolvidos no metabolismo e excreção de uma droga. Errado

30) O curare, encontrado em plantas sul-americanas e utilizado como veneno nas pontas das flechas de índios, pode ser classificado como um bloqueador neuromuscular e a sua ação ocorre por meio do antagonismo dos receptores colinérgicos. Certo

Questões Gerais

31) O confrei (*Symphytum officinalis*) é bastante usado na medicina popular, porém quando administrado por via oral provoca graves danos hepáticos. Marque a opção que indica quais metabólitos, presentes na planta, são responsáveis por esse efeito tóxico: alcaloides pirrolizidínicos; glicosídeos cianogênicos; alcaloides indólicos; alcaloides piperidínicos; amatoxinas e aflatoxinas.

32) Para substâncias orgânicas, especialmente ácidos fracos e bases fracas, a técnica de separação mais utilizada é a: mineralização por via úmida / imunoensaio / destilação por arraste de vapor / calcinação / extração líquido-líquido.

PARTE VII
Toxicologia

CAPÍTULO 1 Introdução à toxicologia

1. Origem: remota. Conhecimento sobre efeitos tóxicos e venenosos (venenos de animais e plantas tóxicas) data da antiguidade. É uma antiga ciência prática:

a. *Papiro de Ebers:* origem egípcia. É um dos documentos mais antigos (1500 a.C.) – lista de cerca de 800 princípios ativos.

b. *Paracelsus* (1493-1541) – desenvolveu estudos envolvendo a farmacologia e a toxicologia ("todas as substâncias são venenosas, a dose correta diferencia o veneno do remédio").

c. *Mathieu Orfila* (1787-1853) – tratado de toxicologia. Início da toxicologia forense.

d. *Ehrlich* (1854-1915) – estudos da toxicocinética e toxicodinâmica.

A partir do século XX, a evolução da síntese orgânica, bem como a produção de vários novos compostos (medicamentos, flavorizantes, agrotóxicos etc.), promove a elevação dos casos de intoxicação. Este fato estimulou o crescimento da toxicologia que deixa, então, de ser uma ciência demasiadamente vinculada à área forense, passando a priorizar a avaliação da segurança e risco do emprego de substâncias químicas, bem como a aplicação de resultados obtidos em estudos toxicológicos no controle regulatório de agentes químicos, sobretudo em alimentos, ambiente e local de trabalho, formando a toxicologia contemporânea (considerada ciência social – *estudo*

de maneiras seguras de se expor a substâncias químicas).

Genericamente pode-se considerar que a toxicologia contemporânea se preocupa com o(s):

a. Controle de substâncias tóxicas em alimentos.

b. Controle de substâncias tóxicas no ambiente.

c. Controle de substâncias tóxicas no local de trabalho.

d. Estudos de carcinogenicidade/teratogenicidade e mutagenecidade.

e. Ensaios pré-clínicos e clínicos para medicamentos, praguicidas, domissanitários etc. (obrigatório).

2. Objetivo da toxicologia contemporânea: instituição de terapêutica segura e medidas de prevenção:

a. Avaliar lesões.

b. Investigar mecanismo de ação (ensaios biológicos).

c. Identificar e quantificar substâncias tóxicas.

d. Determinar níveis de tolerância.

3. Finalidade:

a. Diagnóstico.

b. Tratamento.

c. Prevenção.

4. Fatores determinantes da intoxicação:

a. Efeitos tóxicos: decorrentes das alterações fisiológicas e bioquímicas normais dos órgãos.

b. Extenção da lesão: diretamente proporcional à concentração do agente tóxico.

c. Gravidade da lesão: conforme o órgão afetado (se desempenhar função vital, maior a gravidade. Se houver ação reparadora, menor a gravidade).

d. Toxicocinética: fator decisivo no desencadeamento dos fenômenos da intoxicação. Depende de vários fatores.

e. Toxicodinâmica: mecanismos de ação.

5. Divisões da toxicologia:

a. Toxicologia analítica: detecção do toxicante ou de parâmetros relacionadas à exposição ou intoxicação (se no organismo vivo) – objetiva previnir ou diagnosticar intoxicações. Ex.: área forense, monitoramento terapêutico, biológico e ambiental, controle de dopagem, diagnóstico laboratorial etc.

b. Toxicologia clínica: envolve a prevenção e o diagnóstico de pacientes e aplicação de tratamento clínico específico. Atendimento ao paciente.

c. Toxicologia experimental: estudos sobre mecanismos de ação e de toxicantes sobre o organismo vivo e ambiente. Lança mão de ensaios de toxicidade.

6. Áreas de atuação: de acordo com a natureza do agente tóxico ou da maneira pela qual atinge o sistema biológico.

Toxicologia ambiental	– estuda os efeitos nocivos causados pela interação de agentes tóxicos **contaminantes do meio ambiente** com os organismos humanos.
Toxicologia ocupacional	– estudo dos efeitos nocivos causados pela interação dos agentes tóxicos **do ambiente de trabalho** com os indivíduos a eles expostos.
Toxicologia de alimentos	– estudo dos efeitos nocivos causados pela interação dos agentes tóxicos **contidos natural ou ocasionalmente nos alimentos** a fim de definir a margem de segurança para ingestão.
Toxicologia de	– estuda os efeitos nocivos causados pela interação destes compostos com o organismo vivo, decorrentes de

medicamentos e cosméticos	susceptibilidade ou uso inadequado.
Toxicologia social	– estuda os efeitos nocivos decorrentes do uso não médico de drogas ou fármacos, causando prejuízos à sociedade.

7. Conceitos aplicados:

<table>
<tr><td>Toxicologia</td><td colspan="2">Ciência que estuda os efeitos nocivos resultantes da interação entre droga e organismo vivo.
Objeto de estudo: a intoxicação em todos os seus aspectos.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Efeito nocivo</td><td colspan="2">– transtornos funcionais ou da capacidade de compensar nova sobrecarga.
– diminuição visível da capacidade de manutenção da homeostasia.
– elevação da susceptibilidade aos efeitos indesejáveis de outros fatores.</td></tr>
<tr><td colspan="2">– os efeitos nocivos são classificados em 3 (três) categorias, podendo os agentes tóxicos enquadrarem-se em mais de uma delas:
a) determinísticos: relação constante entre fenômenos (dose x resposta);
b) probabilísticos: efeitos aleatórios. Ex.: capacidade de causar mutagênese, carcinogênese e teratogênese (ex.: benzeno, arsênio etc.);
c) imunoalérgicos: sensibilização.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Agente tóxico / toxicante</td><td rowspan="2">– agente responsável pelo dano (efeito nocivo) ao organismo:</td><td>Quantitativo: quando a “nocividade” depende da dose.</td></tr>
<tr><td>Qualitativo: quando a “nocividade” depende da espécie ao qual é submetido.</td></tr>
<tr><td>Veneno</td><td colspan="2">– agente que causa efeitos nocivos em baixas doses (também utilizado para expressar substâncias produzidas por animais com objetivo de autodefesa).</td></tr>
</table>

Droga	– substância química que ao interagir com o organismo vivo provoca efeitos clínicos, maléficos ou benéficos.
Fármaco	– substância química de estrutura definida capaz de provocar efeitos clínicos benéficos (princípio ativo).
Antídoto	– agente capaz de bloquear os efeitos nocivos.
Toxicidade	– capacidade inerente ao agente tóxico em causar danos. É extremamente variável e dependente de fatores diversos (cascata de eventos) relacionados a substância química, organismo e concentração no sítio específico da ação.
Ação tóxica	– forma de atuação de um agente tóxico.
Risco	– probabilidade de um agente causar efeito nocivo (diferente, portanto, de ação tóxica).
Intoxicação	– manifestação dos efeitos nocivos. – causada por substâncias químicas endógenas ou exógenas que promovem o desequilíbrio fisiológico. – evidenciado por sinais ou sintomas, bem como por exames laboratoriais.
Xenobiótico	– substância estranha ou quantitativamente estranha ao organismo ou, ainda, que não possua papel fisiológico conhecido.

8. Fases da intoxicação:

a. Fase de exposição: contato com o toxicante. Envolve fatores que condicionam a *disponibilidade química* do agente tóxico:

I. Dose ou concentração do agente tóxico.

II. Via de introdução.

III. Frequência e duração da exposição.

IV. Propriedades físico-químicas do agente tóxico.

V. Susceptibilidade individual.

b. Fase toxicocinética: percurso do toxicante no organismo, por meio de diversas etapas, cujo balanço condiciona a *biodisponibilidade*.

I. Absorção (envolve as vias de introdução, os mecanismos utilizados para atravessar membranas e o tipo de barreira envolvida: “simples”, hematoencefálica ou placentária).

II. Distribuição (envolve as proteínas plasmáticas).

III. Armazenamento (envolve o tipo de tecido).

IV. Metabolização (envolve os sistemas enzimáticos, bem como a sua inibição ou indução).

V. Excreção (envolve os produtos finais da metabolização).

	Via gastrointestinal	Depende: – constante de dissociação do composto. – lipossolubilidade. – pH e pKa. – velocidade de esvaziamento gástrico. – veículo empregado. – forma farmacêutica. – peso molecular. – estabilidade do agente tóxico.
	Via dérmica Pele, filme lipídio e suor promovem uma espécie de barreira.	Depende: – hidro e lipossolubilidade. – grau de ionização. – tamanho da molécula. – hidrólise do agente tóxico nas condições de pH da pele. – estado de hidratação da camada de queratina.

Vias de introdução	Metais (dotados de carga) e compostos hidrossolúveis são pouco absorvidos pela pele.	– umidade ambiental. – luz solar. – irradiação mecânica. Pode provocar irritação primária, sensibilização (combinação com proteínas) penetração pelo folículo sebáceo atingindo a corrente sanguínea (ação sistêmica).
	Via respiratória Após chegar aos pulmões o agente tóxico será lançado ao coração por meio da veia pulmonar e, pela aorta, irá até os capilares (o processo é bastante rápido).	Gravidade: – permite considerável exposição (volume de ar inalado é grande) – *jornada de trabalho*. – área alveolar extensa, altamente permeável, vascularizada e praticamente sem defesa. – contaminantes normalmente finamente particulados ou na forma de gás (facilita ainda mais a absorção). Envolve a concentração alveolar – *ver em Parte V – Drogas que atuam no sistema nervoso central (anestésicos gerais)*.
	Outras vias (I.M., I.V. e Subcutânea)	– importância no emprego de drogas proscritas como cocaína e heroína.
		– normalmente por meio de ligações reversíveis. – fração ligada é inativa, enquanto a não ligada é a ativa.

Sítios de armazenamento	Proteínas plasmáticas	– o meio tende a ficar em equilíbrio entre as formas ativas e inativas. Pode haver competição alterando o equilíbrio. – albumina, lipoproteínas e glicoproteínas
	Fígado e rins	– alta capacidade de armazenamento. – transporte ativo e ligação a componentes teciduais.
	Lipídeos	– dissolução física do agente tóxico. – pode estimular a intoxicação crônica.
	Ossos	– armazenamento de alguns agentes tóxicos como o chumbo (forma de trifosfato).
Barreira hematoencefálica	– medeia a passagem de drogas para o SNC. – segue as mesmas regras de absorção, porém é menos permeável.	
Barreira placentária	– depende dos fatores envolvidos na absorção e também da circulação placentária e da atividade metabólica da placenta.	
Metabolização	– diversas reações químicas mediadas por sistemas enzimáticos. – oxidação, redução, hidrólise (fase I) e conjugação (fase II). – objetiva inativar drogas e torná-las mais hidrossolúveis (em alguns casos pode formar compostos mais ativos e mais tóxicos). – processo responsável pela duração da ação no organismo. – principal sistema é o *microssomal hepático*.	

Indução microssomal (fatores externos)	– aumenta a biotransformação de xenobióticos e a própria (decorrentes do aumento da síntese proteica). – também pode haver inibição da degradação da enzima pelo etanol e acetona (CYP2E1). – As enzimas da fase II não são facilmente induzidas (exceção da GSH-S-transferase). – aumenta a velocidade de excreção de metabólitos. – pode formar compostos mais ativos ou menos ativos, mais tóxicos ou menos tóxicos. – normalmente envolve o aumento das enzimas da CYP. – Fenobarbital (mais lento) e 3,4-benzopireno (mais rápido) são os indutores mais potentes: – outros exemplos de indutores: hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (mais efetivos em tecidos extra-hepáticos), barbitúricos, praguicidas, flavonas, cumarínicos, dioxinas, fenilbenzotiazóis, esteroides, xantinas, antiinflamatórios, álcool (ativa a MEOS) etc.
Inibição microssomal (fatores externos)	– diminui a biotransformação. – inibe a expressão e a atividade de enzimas metabolizadoras (inibição da síntese proteica e competição com substratos nos centros ativos das enzimas). – as principais enzimas que podem sofrer inibição são as colinesterases, monoaminoxidades, aldeidodesidrogenases e as da família CYP. – ocorre acúmulo de efeitos terapêuticos, mas também de efeitos tóxicos. – SKF-525 (dietil-aminoetil-2,2-difenil valerato); metirapone, imipramina, etilmorfina, codeína. – muitos inibem a ativação promovida por barbitúricos.

FATORES INTERNOS QUE MODIFICAM A BIOTRANSFORMAÇÃO (influenciam na inibição e/ou indução enzimática)	
Espécie / Raça	– variações quali e quantitativas.
Genética	– contribuem para alterações das condições fisiológicas ou de doenças associadas.

Gênero	– variações entre machos e fêmeas (índice de enzimas – menos verificado em humanos). – o emprego comum de anticoncepcionais por mulheres pode implicar diferenças de biotransformação entre os sexos.
Idade	– Fetos e recém-nascidos não possuem sistema de biotransformação maduro e, portanto, são praticamente desprovidos de "defesa". – idosos possuem redução destes sistemas enzimáticos.
Dieta	– redução proteica resulta em diminuição da atividade enzimática. – ferro, cobre, zinco, vitaminas etc. também influem.
Patologias	– doenças hepáticas (cirrose, icterícia obstrutiva, carcinomas, hepatite etc.) diminuem atividade enzimática hepática. – problemas cardiovasculares diminuem o fluxo sanguíneo hepático, modificando a biotransformação e a depuração.

Para outros detalhes e maior aprofundamento a respeito da "cinética", consultar a *Parte II – Farmacocinética*.

c. Fase toxicodinâmica: interação do toxicante nos sítios de ação. Envolve o aparecimento do desquilíbrio homeostático, cuja intensidade é função da quantidade de substância no local da ação específico.

POSSIBILIDADES DA TOXICODINÂMICA
Definição da capacidade do agente tóxico causar efeitos nocivos e sobre qual população – *avaliação de risco*
Estabelecimento de procedimentos preventivos e estratégias para um possível tratamento
Desenvolvimento de produtos menos nocivos e mais eficientes – *seletividade*

TOXICIDADE	

Aguda	– decorrente de uma única exposição ou de exposições múltiplas a agentes tóxicos em um período de tempo curto (até 24 horas), com manifestação imediata dos efeitos (até 2 semanas). – avaliações desta toxicidade são realizadas com 3 espécies animais sendo pelo menos uma delas não roedora. – parâmetros utilizados: DL50 e DL10 (definido por meio de ensaios quantais e após tratamento estatístico dos dados). – expressa a eficácia de medicamentos e correlação com doses letais, permitindo a definição de *índices terapêuticos* (quociente entre DL50 e DE50) e *margem de segurança* (quociente entre a diferença de DL10 e DE90, por DE90 vezes 100) → (DL10-DE90) / DE 90 X 100.
Crônica	– decorrente de exposições repetidas com o agente tóxico em um período de tempo prolongado (meses ou anos). – avaliação de drogas que promovem efeitos lentos e graves (mutagenicidade e carcinogenicidade).

AÇÃO TÓXICA	
Interação com receptores	– receptores são elementos sensoriais (medeiam comunicações químicas que coordenam funções celulares no organismo). – envolve agonistas e antagonistas (vários tipos). – as respostas podem ser rápidas ou lentas. – a ligação é reversível (R + S ↔ RS), onde R (receptor), S (ligante) e RS (interação receptor-ligante). – efeito pode ser descrito como E = [S] / Kd[S], onde Kd é a constante de dissociação do complexo RS.
Interferência nas funções e membranas excitáveis	– alteração do fluxo de íons através do axônio (várias toxinas). – alteração da fluidez das membranas, tornando-a mais densa e rígida, prejudicando processos que exigem modificações rápidas e revesíveis em sua estrutura (álcool – longo prazo).
Inibição da fosforilação oxidativa	– interferência com a oxidação de carboidratos na síntese de ATP (bloqueio do fornecimento de oxigênio aos tecidos) (agentes metaemoglobinizantes).

Complexação com biomoléculas	Enzimas	– inativação (inseticidas).
	Proteínas	– ligação covalente a proteínas (aflatoxinas, paracetamol etc.).
	Lipídios	– peroxidação lipídica (deteriorização oxidativa de ácidos graxos poli-insaturados, que podem romper estruturas e destruí-las). Ex.: tetracloreto de carbono. – geram necrose e apoptose.
	Ácidos nucleicos	– reação com agentes eletrofílicos provenientes das reações de fase I (normalmente nitrosaminas). – alteração da expressão gênica com modificação de produtos importantes para a sobrevivência celular. – há mecanismos de reparos intracelulares (pode ser total ou irregular – *gera mutação* que pode ser repassada a outras gerações).
Perturbação da homeostase cálcica	– alteração na regulação de várias funções intracelulares vitais. Ex.: cardiotônicos.	

Para outros detalhes e maior aprofundamento da "dinâmica", consultar a *Parte III – Farmacodinâmica*.

d. Fase clínica: evidência de sinais e sintomas ou de alterações detectáveis em exames laboratoriais e que caracterizam os efeitos nocivos resultantes da interação entre toxicante e organismo.

I. Efeito tóxico quanto à região:

1. Local: ocorre no sítio de primeiro contato entre o agente tóxico e o organismo.
2. Sistêmico: requer absorção e distribuição do agente tóxico até um sítio

distante do local de contato inicial.

II. Efeito tóxico quanto à duração:

1. Reversível: há regeneração do tecido ou sistema afetado.
2. Não reversível: não há regeneração do tecido ou sisterma afetado.

Observação: dose, tempo e frequência de exposições também influenciam.

CAPÍTULO 2 CLASSIFICAÇÃO TOXICOLÓGICA E AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE

1. Introdução: partindo-se do princípio de que todas as substâncias são tóxicas (ou podem ser tóxicas) é importante definir/conhecer as condições para o uso seguro destas (potencial de toxicidade e níveis de tolerância).

2. Definição: é a análise dos dados toxicológicos de uma substância ou composto químico com o objetivo de classificá-lo toxicologicamente e, ao mesmo tempo, fornecer informações sobre a forma correta de emprego, assim como medidas preventivas e, quando do uso inadequado, curativas.

IMPORTANTE 

Os efeitos tóxicos somente se manifestam se a substância nociva (ou seu produto de biotransformação nocivo) atingir o local de ação em quantidade e por tempo necessário ao deslinde dos efeitos. Nesse sentido, importante considerar que a toxicidade dependerá das propriedades físico-químicas da substância, critérios de exposição, suscetibilidade do organismo etc.

3. Meios de se conhecer os efeitos tóxicos de uma substância:

a. Relação dose-resposta: Indica a relação entre as características de exposição e o nível de efeitos tóxicos (ver maiores detalhes na Parte III –

Farmacodinâmica). É útil para seleção da dose a ser aplicada para o desenvolvimento de testes de exposição a médio e longo prazos. É calculada mediante observação da mortalidade após a exposição e utilizada para o cálculo da DL50.

IMPORTANTE 

Os valores de DL50 devem ser relacionados tanto à via de administração (oral, intravenosa etc.) e excipiente, bem como à espécie animal em que foi testado, devendo ser expressos em quantidade/Kg corpóreo ou superfície corpórea.

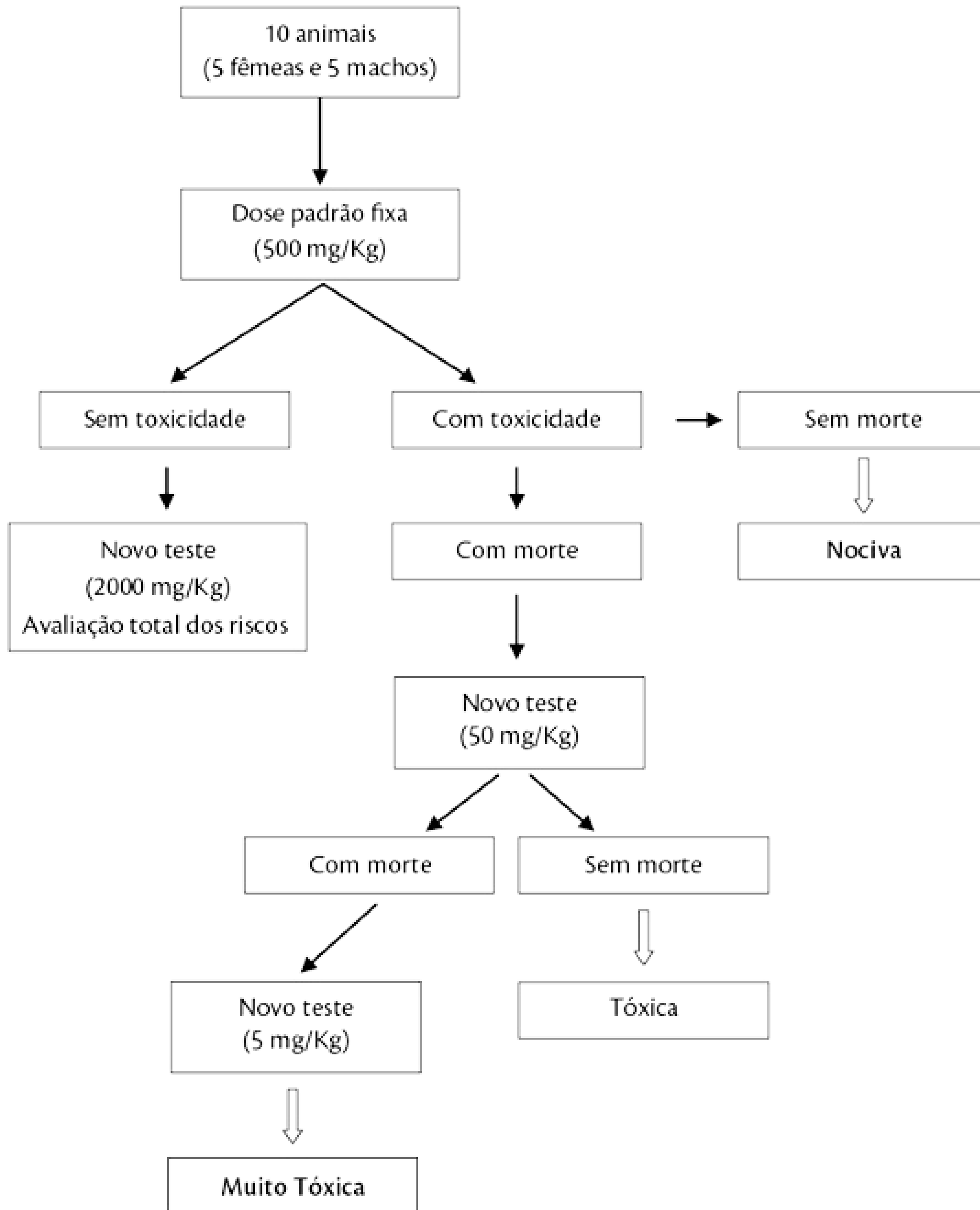
A curva deve obrigatoriamente representar resposta à administração da substância, bem como ser efetivamente relacionada à dose empregada. Ademais, a avaliação deve ser mensurável e expressar exatamente a toxicidade.

A curva auxilia a determinação de um limite de exposição tolerável. Todavia, não é possível estabelecer 100% de segurança a este limite. Assim, os padrões empregados são aqueles em que a dose utilizada não provoca qualquer efeito tóxico (NOEL) ou a menor dose que provoca efeitos perceptíveis.

Teste de dose fixa: a administração a um animal é feita com base em dosagens fixas e predeterminadas (baseada em tabelas de instituições regulamentadoras ou sistemas de gradação, oriundos de inúmeros testes) seguida de um período de observação de 14 dias. As doses subsequentes (se necessário forem) são administradas de acordo com os sinais observados neste período de tempo (tendência a substituir os testes atuais de DL50. Reduz o número e o sofrimento dos animais).

TABELA PARA DOSE FIXA APLICADA PELA UNIÃO EUROPEIA	
Classificação	DL50oral ratos (mg/Kg corpóreo)
Muito tóxico (ameaça a vida)	Menor que 25
Tóxico (necessidade de tratamento médico)	De 25 a 200
Nocivo (danos brandos)	De 200 a 2000

Exemplo:



b. Testes toxicológicos: prestam-se a caracterizar o tipo de efeito tóxico que uma substância química pode produzir. São aplicados em animais de laboratório e em condições preestabelecidas; visam a "prever" ações em humanos. Quando se tratar de fármacos, os testes toxicológicos somente são realizados após triagens farmacológicas que selecionem aqueles

princípios com efeitos farmacológicos úteis. No Brasil, tais testes são obrigatórios (para produção em larga escala de cada nova substância – acima de 1 tonelada/ano) e definidos pela Resolução n. 1/78, revogada pela Resolução n. 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, sendo estabelecidos 5 ensaios:

I. Toxicidade aguda.

II. Toxicidade subcrônica.

III. Toxicidade crônica.

IV. Teratogenia e embriotoxicidade.

V. Estudos especiais.

PRINCÍPIOS DOS TESTES TOXICOLÓGICOS
Os efeitos produzidos em animais de laboratório devem também ocorrer no homem. A utilização de animais para experimentos com altas doses é um método válido e necessário para descoberta de possíveis efeitos nocivos ao homem.

TIPOS DE TESTES	
Informações preliminares	– Conhecimento prévio das características físico-químicas da substância a ser testada (pureza, densidade, viscosidade, pontos de fusão e ebulição, solubilidade etc.), bem como dados de níveis de exposição (viabilizam a condução correta do estudo).
	– teste realizado em diferentes espécies e linhagen de animais de ambos os sexos, usualmente por via oral e que emprega dose única ou doses múltiplas dentro de um período de tempo curto (24 horas), objetivando a verificação de efeitos adversos que ocorrem no curto prazo. – caracteriza a relação dose/resposta que estabelecerá a DL50, bem como determina a potência de uma substância em caso de ingestão ou envenenamento acidental (dose única) ou efeitos cumulativos (doses múltiplas) – *potencial*

Toxicidade aguda	*de toxicidade.* – a avaliação se dá não apenas com relação à morte de animais, mas também ao início, à natureza e à duração das intoxicações relacionadas à morte (observações clínicas), bem como da caracterização de tecidos-órgãos alvo (exames anatomopatólogicos). Desta forma, são definidos mecanismos de ação, possíveis órgãos ou sistemas sensíveis e reversibilidade de efeitos. – também define as doses para os exames de toxicidade subcrônica.
Toxicidade subcrônica	– teste realizado em pelo menos duas espécies animais, sendo uma não roedora, empregando-se no mínimo três doses, geralmente por via oral e dentro de um prazo de tempo que varia de 21 a 90 dias, objetivando a verificação de efeitos adversos com exposições repetidas. – caracteriza a relação dose/resposta após administração repetida e fornece dados de escolha para dosagens nos estudos de exposição crônica. – estabelece os níveis nos quais não se observam efeitos tóxicos (NOAEL e LOAEL), identifica e caracteriza órgãos afetados e a severidade das intoxicações. Além disso, pode determinar a necessidade de testes mais específicos. – os animais devem ser observados ao menos uma vez ao dia durante todo o experimento (modificações no consumo de ração, peso, cor e textura da pelagem, alterações de comportamento etc.) e sempre com controle negativo. Além disso, devem ser realizados exames periódicos de urina e anatomopatológicos dos animais sobreviventes (devem ser sacrificados).
Toxicidade	– teste realizado com o objetivo de verificar o efeito tóxico após exposição prolongada a doses cumulativas (superior a 3 meses – *roedores de 6 meses a 2 anos*), permitindo, inclusive, avaliar o potencial carcinogênico da substância. – emprega número maior de animais (cerca de 50) e o tempo do teste varia de acordo com o tempo em que a substância pretenderá ser utilizada no tratamento humano. – são úteis para suprir algumas lacunas dos exames

crônica	subcrônicos, uma vez que estes ensaios possibilitam prever efeitos mutagênicos ou carcinogênicos, bem como embriotóxicos. – o ponto crítico é a escolha da dose (os animais não devem morrer prematuramente). – exames clínicos são feitos duas vezes ao dia. Parâmetros hematológicos, bioquímicos e ensaios de urina, devem ser realizados a cada 6 meses, assim como no final dos testes, que também incluem exames histopatológicos.
Mutagênese e Carcinogênese	– teste que emprega a maior dose tolerada, realizado com o objetivo de verificar a propriedade da substância em provocar alteração no material genético suscetível à transmissão a outras células no momento da divisão (quantifica o perigo de lesão e a hereditariedade). – baseia-se em ensaios *in vitro* (teste de AMES – mutações em *Salmonella typhimurium*) e *in vivo* (observação de danos aos cromossomos de células de medula óssea em metáfase, aparecimento de micronúcleos em linfócitos e teste do dominante letal – *avaliação da capacidade de causar danos aos espermatozoides e as manifestações na prole após acasalamento com fêmeas não tratadas*). – são testes de triagem que visam a prever o potencial carcinogênico (apenas por mecanismos genotóxicos – *que interagem diretamente com o material genético*) e são aplicáveis no caso de substâncias que pretendem ser utilizadas em longo prazo.
Estudos de desenvolvimento	– avalia os efeitos adversos produzidos no organismo em desenvolvimento após exposição por substâncias antes da concepção (relacionados aos pais). – objetiva analisar a embriotoxicidade (relacionados aos filhos – alterações induzidas entre concepção e nascimento) e a toxicologia da reprodução (efeitos adversos nos sistemas reprodutores masculinos e femininos resultantes da exposição a agentes químicos).
Estudos de toxicocinética	– informações sobre a cinética da substância.

Estudo de efeitos locais em pele e olhos	– normalmente para testes de cosméticos. – realizado em coelhos ou cobaias (pele) com dose única. – avalia o grau de irritação sobre a pele (local/aguda, cumulativa, fotoquímica) – *teste de draize.* – irritação persistente por mais de 14 dias é considerada irreversível.
Sensibilização cutânea	– teste realizado para substâncias que poderão ter contatos repetidos com a pele (empregam coelhos e cobaias). – tratamento com doses repetidas (7 a 14 dias). – pode empregar facilitador da sensibilização ou adjuvante para avaliação da intensidade da resposta. – ponto crítico são impurezas na amostra.
Ecotoxicidade	– avaliação dos efeitos nocivos no ecossistema e seus componentes (diferente de ecotoxicologia – efeitos nocivos no organismo vivo). – a substância química pode ser modificada ou interagir com o ambiente tornando-se nociva ao ecossistema (ex.: chuva ácida). – envolve a monitorização ambiental (análise de amostras colhidas do ambiente) e biológica (avaliação dos organismos expostos – ecotoxicologia). – fatores envolvidos: químicos, potencial de biodegradação, toxicidade aguda, toxicidade crônica, desaparecimento da atmosfera, bioacumulação, eutroficação, solo e efeitos físicos (radiações).

OBJETIVO DOS TESTES TOXICOLÓGICOS

Fornecer dados que possam ser utilizados para avaliação do risco de uso da substância pelo homem.

CAPÍTULO 3 AVALIAÇÃO DE RISCO

1. Definição: processo sistemático por meio do qual o perigo, a exposição e o risco são identificados e quantificados, ou seja, trata-se da quantificação do risco produzido ou a ser produzido pelo emprego de um agente químico (probabilidade de danos, baseada nos efeitos adversos). É dependente tanto do toxicante quanto da exposição a ele e envolve diversos fatores (sociais, cinéticos, ambientais etc.).
2. Manejo do risco: após realizada a avaliação de risco os resultados são submetidos a estudos para medidas regulatórias apropriadas de acordo com os interesses sociais, econômicos e políticos.
3. Objetivos:
   a. Análise de risco x benefício.
   b. Estabelecimento de alvos e níveis de segurança.
   c. Auxílio no desenvolvimento de atividades prioritárias de vigilância sanitária, organizações ambientais e consumidores.
4. Divisão: em quatro fases (identificação do perigo, caracterização do perigo, avaliação da exposição e manejo do risco):

Identificação do perigo	– verificação da capacidade da substância para causar efeitos adversos em uma população ou em um ecossistema. – NOAEL (**nível de dose – “*faixa*”** em que não são observados efeitos adversos). – LOAEL (**menor dose** na qual não são observadas efeitos adversos) – utilizado para cálculo do risco.
Caracterização do perigo	– avaliação da dose-resposta. – quantifica o perigo identificado. – emprega fatores de incerteza e/ou variabilidade (extrapolação interespécie). – calculado em modelos matemáticos que inferem *proporções* ou *probabilidades* (não existe limiar para efeitos nocivos, pois há fatores de incerteza presentes) que geram *doses de referência* (doses de exposição diária com baixo risco de

	efeitos nocivos) e de *ingestão diária aceitável (IDA)*. – há outros indicadores como TLV, MRL etc.
Avaliação da exposição	– mensuração da intensidade, frequência e duração da exposição humana (baseada no contato com o agente nocivo). – caracteriza a fonte da exposição, identifica os meios de exposição e quantifica a exposição. – envolve medição direta da dose potencial de contato (enquanto ocorre a exposição e baseada no tempo), medição da concentração do agente químico no meio (mensurações ambientais), estimativa da dose potencial (indicadores internos medidos após a exposição ter ocorrido).
Manejo do risco	– medição da frequência e da severidade dos efeitos nocivos. – integra os dados obtidos. – tomada de decisão acerca do risco (negligenciável, tolerável ou intolerável).

FATORES DE PERCEPÇÃO RELACIONADOS AO MANEJO DE RISCO	
Tolerados	**Não tolerados**
Alto benefício	Sem benefício
Concordância de pesquisadores	Sem concordância de pesquisadores
Evento comum	Evento raro
Distribuído igualmente	Distribuição desigual
Não catastrófico	Catastrófico
Origem natural	Origem industrial
Perigo não perceptível	Perigo perceptível

RESUMO PRÁTICO DA AVALIAÇÃO DE RISCO A UMA DROGA HIPOTÉTICA			
			RISCO

	TOXICIDADE (identificação e caracterização)	EXPOSIÇÃO (avaliação)	(medição e manejo)
Droga X	Alta	Alta	Muito Alto
Droga Y	Média	Alta	Alto / médio
Droga Z	Baixa	Média	Baixa

CAPÍTULO 4 TOXICOLOGIA AMBIENTAL

1. Ecotoxicologia: caracterização, entendimento e prognóstico dos efeitos nocivos de agentes químicos ou misturas de origem antropogênica no meio ambiente (decorrentes, sobretudo, da urbanização e industrialização). Tal avaliação pode ocorrer em uma população, na comunidade ou no ecossistema e abrange medidas necessárias a prever, conter ou tratar os danos causados.
2. Poluentes: agentes químicos com toxicidade dispersos no meio ambiente.
3. Alguns poluentes produzidos pelo homem (origem antropogênica):
   a. Agrotóxicos ou praguicidas (herbicidas, inseticidas, fungicidas).
   b. Metais.
   c. Solventes orgânicos.
   d. Gases.
   e. Substâncias radioativas.
4. Sistemas envolvidos: *complexos (é difícil conhecer todos os componentes*

e processos ecológicos envolvidos no problema):

a. Fatores bióticos: envolvem organismos vivos (tamanho, desenvolvimento, estado nutricional) e as biotranformações decorrentes.

b. Fatores abióticos: envolvem as características do ambiente (ar, água, solo) como: pH, temperatura, oxigenação e as transformações físico-químicas.

5. Interação dos poluentes no ecossistema: envolve a distribuição do poluente e de derivados nos diferentes níveis da natureza, incluindo os organismos e o ambiente externo – *ar, água, solo*. Trata da localização final de uma substância em um organismo após a dispersão no meio.

6. Vias de absorção: respiração, contato com a pele e/ou consumo de alimentos contaminados.

7. Bioacumulação: pode ocorrer de forma direta (pelo ambiente) – *bioconcentração – mais afinidade pelo organismo do que pelo ambiente*, ou indireta (pela alimentação) – *biomagnificação (acumulação nos diferentes níveis tróficos pela transferência via organismos menores, fonte de alimentos para os maiores – bioamplificação)*.

AVALIAÇÃO DE BIOACUMULAÇÃO

Quanto maior a lipossolubilidade maior a possibilidade de bioacumulação. A proporção é calculada com base na partição octanol/água (Kow) – *quanto maior, mais elevada será a lipossolubilidade* (exceção: metilmercúrio).

8. Biotransformação: processada nos organismos vivos com os quais os poluentes interagem (bactérias, algas, fungos, plantas, mamíferos etc.) e é semelhante à ocorrida em humanos. Envolve a CYP e a FMO (fase I) bem como as conjugações (fase II).

IMPORTANTE 

Para poluentes, o sistema de metabolização mais estudado atualmente é o da conjugação com a glutationa (GSH). Presume-se que a indução de glutationa S-transferase (GST) facilite a metabolização e, por consequência, seja uma forma de detoxicação eficiente.

9. Respostas à poluição: estratégias adaptativas que conferem resistência aos organismos expostos à poluição. Resposta ao estresse com a finalidade de proteção:

   a. Bioquímicas e fisiológicas: fornecem base para análise de relação entre exposição/efeitos primários/consequências, mudanças provocadas no organismo e mecanismo de ação.

As respostas mais comuns (sensores no diagnóstico ambiental) envolvem a indução de metalotioneínas, fitoquelatinas (planta, leveduras e algas), proteínas de choque térmico e antioxidantes, os quais podem resultar ou não em efeitos tóxicos, uma vez que há o envolvimento de diversos fatores (respostas adaptativas envolvidas).

MICROEVOLUÇÃO DEVIDO À POLUIÇÃO

Decorrente de respostas celulares à poluição que promovem alterações genéticas que podem ser vistas no decorrer de certo número de gerações.

   b. Popsulacionais: mudança no balanço entre espécies coexistentes (alteração da biodiversidade).

10. Toxicidade dos poluentes: depende do tempo e da concentração:

   a. Aguda: rápidas exposições a elevadas concentrações.

   b. Crônica: exposições prolongadas a baixas doses, resultando em bioacumulação (alvo principal de ecotoxicologia).

11. Avaliação de risco: potencial de periculosidade determinado pelo IBAMA:

a. Características físico-químicas do poluente.

b. Comportamento ambiental.

c. Toxicidade em organismos modelo.

d. Genotoxicidade, embriofetotoxicidade, carcinogenicidade etc.

e. Biotoxicidade (*Daphnia magna*).

12. Biomarcadores: fornecem dados para estimativa de efeitos crônicos a poluentes. Resposta biológica. Podem ser específicos (ex.: ALA-D – indica intoxicações por chumbo) ou não específicos (ex.: indução de monoxigenases).

13. Resíduos tóxicos: subgrupo de resíduos perigosos (potencial de migração para o meio ambiente, persistência, potencial de degradação em outras substâncias tóxicas, bioacumulação etc.):

a. Aterros (armazenamento).

b. Incineração (redução do volume dos resíduos).

c. Reciclagem (diminuição do lixo gerado).

14. Remediação: necessária em função da disposição inadequada de resíduos domésticos e industriais, com comprometimento do solo, ar e recursos hídricos. Pode ser aplicada diretamente no local em que o resíduo se encontra (*in situ*) ou transportado a outro ambiente (*ex situ*):

a. Retenção (cobertura do local com substâncias de baixa permeabilidade – *in situ* ou colocação em solo escavado – *ex situ*).

b. Imobilização (solidificação e estabilização com, por exemplo, cimento e vitrificação. Diminui solubilidade e mobilidade. Úteis para substâncias inorgânicas).

c. Mobilização (lavagem do solo e extração de vapores).

d. Destruição (tratamentos químicos e biológicos – *bactérias* e *plantas*, que

transformam o agente poluente). No caso das plantas, o principal problema é o tempo levado para eliminação do poluente.

15. Agentes poluentes mais comuns:

a. Praguicidas: produtos e substâncias químicas (puros ou misturados) destinados à prevenção, destruição ou controle de pragas que causam prejuízo na produção agrícola, de alimentos e madeira, podendo, inclusive, ser administrado a animais dentro ou sobre os corpos, também englobando substâncias destinadas ao regulamento do crescimento de plantas. São os agrotóxicos (substitui o termo defensivo agrícola – *desuso*). Esta terminologia exclui os fertilizantes e os produtos aplicados para estímulo do crescimento de animais e modificação do comportamento reprodutivo:

I. Classificação, de acordo com o padrão de uso:

1. Inseticidas (combate a insetos):

a. Organofosforados.

b. Carbamatos.

c. Piretroides.

d. Organoclorados.

2. Herbicidas (combate a ervas daninhas):

a. Paraquat.

b. Glifosato.

c. Clorofenoxiacéticos.

3. Fungicidas (combate a fungos):

a. Ditiocarbamados.

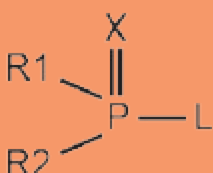
b. Compostos de cobre.

4. Raticidas (combate a ratos e roedores):

a. Warfarínicos e superwarfarínicos.

b. Indadionas.

INSETICIDAS

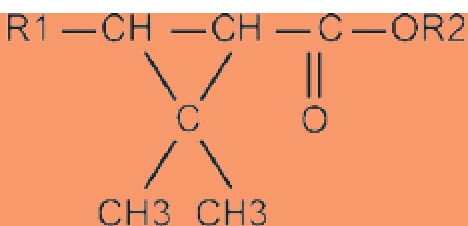
ORGANOFOSFORADOS	
	**X – oxigênio ou enxofre (tiofosforados).** **R1 e R2 – substituintes químicos menos reativos.** **L – substituinte químico mais reativo.**
Introdução	– iniciou-se com o *octametilpirofosforamida (OMPA – Shadran)*. – *Tetraetilpirofosfato (TEPP)* – primeiro a ser comercializado. – outros exemplos – *paration, paraoxon, fention, clortion e malation*. – podem ser usados em diversas áreas no combate às pragas (não apenas como inseticidas).
Química	– ésteres amido ou tiol derivados dos ácidos fosfórico, fosfônico, fosforotioico e fosfonotioico. – facilmente hidrolisáveis e lipossolúveis.
Cinética	– absorção pelas vias tópica, inalatória e oral (favorecido por solventes que fazem parte da constituição das formulações comerciais) sendo rapidamente distribuídos. – sofrem intensa metabolização. A principal via é a dessulfuração oxidativa (P=S para P=O, formando oxons – mais tóxicos – *ligações mais fortes com o centro esterásico da enzima*). Ex.: paration para paraoxon. – insetos possuem deficiência nas enzimas que metabolizam os *oxons*, por isso são mais suscetíveis. – excreção renal e fecal (80 a 90% da dose absorvida) em até 48 horas.

Dinâmica	– inibidor de esterases (gera acúmulo de acetilcolina nas terminações nervosas) – usualmente é *irreversível*, mas a enzima pode ser recuperada mediante a presença de *oximas* (compostos amônio quaternário) – maior afinidade pelo centro ativo da enzima, deslocando o inibidor. *Acetilcolinesterase* (tecido nervoso, junção neuromuscular, hemácias) – sintetizada na eritropoiese (renovada a cada 90-120 dias). Principal foco da ação (formação de união covalente do fósforo com o sítio esterásico da enzima / *fosforilação da enzima*. Lenta hidrólise e eventualmente impossibilidade de ser recuperada – *envelhecimento*). *Butilcolinesterase (*plasma, fígado, pâncreas, mucosa intestinal, substância branca do SNC) – sintetizada pelo fígado (renovada a cada 30-60 dias). – clorofosforados, fluorfosforados e cianofosforados fosforilam a enzima de forma refratária à ativação (impedem a ação de atropina) e são, portanto, mais tóxicos. Ex.: gás sarin.
Intoxicação	– efeitos colinérgicos (parassimpático) seguido de depressão da transmissão (paralisia das sinapses). – irritação das mucosas, cefaleia, tontura, agitação, ansiedade, fadiga, cãibras, convulsões e paralisia dos centros respiratórios e circulatórios. – miose (pupila puntiforme), lacrimejamento, visão turva e fotofobia, bradicardia, hipotensão, aumento da secreção brônquica, broncoespasmo, síndrome da angústia respiratória aguda.
Tratamento	– sintomático (manutenção das funções cardiorrespiratórias, desobstrução dos brônquios), controle de convulsões (diazepam), lavagem gástrica e carvão ativo. – pralidoxima (reativador de colinesterase). – atropina (antagonista de receptores muscarínicos) – *sempre deve ser empregada*.

CARBAMATOS	

O ‖ X C CH3 \ / \ / O N | R	**X – substituinte mais reativo (oxima, grupo aromático).** **R – substituinte menos reativo (H, CH3).**
Química	– derivados do ácido N-metil-carbânico e dos ácidos tiocarbamatos e ditiocarbamatos. – carbaril (n-substituídos do ácido n-metil-carbânico), propoxur (carbamatos fenil-substituídos), carbofuram (carbamatos bicíclicos). – usualmente empregados como inseticidas e nematicidas. – baixa pressão de vapor e pouco solúveis em água, sendo altamente solúveis em metanol e acetona.
Cinética	– absorção semelhante aos organofosforados. – bastante biotransformados em compostos mais polares e menos ativos (hidrólise do grupo éster-carbânico, oxidações e reduções). – excreção renal e fecal (80 a 90% da dose absorvida) em até 48 horas.
Dinâmica	– inibidor de esterases. Todavia a inibição é rápida e *reversível* (ocorre descarbamilação recuperando a enzima e inativando o carbamato). – não provocam *envelhecimento*.
Intoxicação	– semelhante à dos organofosforados.
Tratamento	– semelhante ao dos organofosforados, com a exceção da pralidoxima (ineficaz na colinesterase unida a carbamatos).

PIRETROIDES

	
Introdução	– surgiram na década de 70. – atualmente são empregados na agricultura, pecuária, domicílios, campanhas governamentais, erradicação de parasitoses etc.
Química	– inseticidas sintéticos oriundos de praguicidas de origem botânica (*piretro*) – mistura de ésteres: piretrinas, cinerinas e jasmolinas extraídos do crisântemo. – tipo I: sem ciano substituto na posição R2 (aletrina, permetrina, fenotrina). – tipo II com ciano substituto na posição R2 (cipermetrina, deltametrina, fenpropanato).
Cinética	– rapidamente absorvidos por via oral e pouco pelas mucosas (pode ser aumentada pela presença de solventes). – bastante biotransformados (fígado e plasma) – *oxidação e hidrólise, hidroxilação e conjugação*. Pode ser adicionado piperonil butóxido (diminui a biotransformação). – excreção renal.
Dinâmica	– ação seletiva sobre canais de sódio, induzindo paralisia temporária (especialmente em insetos voadores) – mais relacionados ao tipo I. – prolongam a corrente de sódio durante o potencial de ação, aumentando o tempo de abertura do canal (descargas mais repetidas com maior tempo para repolarização ou maior atraso na inativação do canal, levando a despolarização persistente) – mais relacionados ao tipo II. Outros mecanismos propostos: – antagonismo dos receptores GABAérgicos. – estimulação dos canais de cloro modulados pela PKC. – modulação da transmissão nicotínica. – elevação da liberação de norepinefrina.
	– eritrema, sensação de queimação, prurido (pioram com suor e

Intoxicação	água morna – aumenta a solubilidade) – *pele.* – dor epigástrica, náuseas e vômitos – *via oral.* – coriza, congestão nasal, rinite, broncoespasmo etc. – *inalatória.* – sonolência, cefaleia, fadiga, alterações da consciência, convulsões – *sistêmico.*
Tratamento	– observação e manutenção das funções vitais (não há antídoto). – lavar o local atingido com água fria. – lavagem gástrica e carvão ativo. – broncodilatadores (para os broncoespamos).

ORGANOCLORADOS	
Introdução	– compostos cíclicos e pouco voláteis. – a partir da década de 70 deixaram de ser empregados (bioacumulação, biomagnificação e persistência, bem como possibilidade de causar interferência endócrina). – DDT, lindano, aldrin, dieldrin, heptacloro, minex etc.
Química	– compostos cíclicos (aromáticos ou não) com presença de átomo (um ou mais) de cloro.
Cinética	– absorção pelas vias tópicas, oral e inalatória (influenciada pelos solventes da composição). – distribuídos pelo organismo, mas em função da alta lipossolubilidade podem se acumular nos tecidos adiposos, bem como rins, medula óssea, SNC e leite materno etc. – são indutores enzimáticos, interferindo no próprio metabolismo e de outras substâncias. – sofrem declorificação, oxidação e conjugação. – excreção, sobretudo, fecal (via biliar), mas também renal.
Dinâmica	– estimulantes do SNC. – alteram a atividade da Na/K – ATPase, prolongando a abertura dos canais de sódio (modificação da propriedade eletrofisiológica da membrana). – promovem distúrbios no transporte de cálcio e magnésio.

	– inibição do fluxo nos canais de cloro regulados pelo GABA (lindano, toxafeno e ciclodienos).
Intoxicação	– excitabilidade do SNC: convulsões. – cefaleia, tremores, ataxia, parestesia, vertigens etc. – náuseas, vômitos.
Tratamento	– observação e tratamento sintomático (não há antídoto). – manutenção das funções vitais e controle das convulsões (diazepam). – lavagem gástrica com carvão ativado.

DIETILTOLUAMIDA (DEET)	
Introdução	– Repelente de insetos podendo ser aplicado diretamente sobre as roupas. – vários produtos comerciais com concentrções de 5 a 100 % (off, autan etc.) sob a forma de *spray*, aerossol e loções.
Cinética	– absorção: pele, TGI e respiratório. – bem distribuído – *atravessa BHE*. – biotransformado (oxidação e hidroxilação). – excreção urinária (detecção na pele, músculo e tecido adiposo, até 3 meses).
Dinâmica	– pouco esclarecido.
Intoxicação	– irritante da pele e das mucosas (urticária, formação de bolhas, dor, necrose etc.) – superdose: náuseas, vômitos, dor abdominal, encefalopatia etc.
Tratamento	– não há antídoto. – manutenção das funções vitais e descontaminação da área afetada (água e sabão). – não é recomendado o esvaziamento gástrico em face do risco de convulsões. – controle de eventuais convulsões (mais comuns em crianças)

	com benzodiazepínicos. – reações anafiláticas devem ser tratadas de forma convencional.

OBSERVAÇÃO
Recentemente surgiram os inseticidas do tipo neonicotinoides (década de 90) cuja estrutura química é derivada da nicotina. Estes inseticidas atuam como agonistas dos receptores nicotínicos e são específicos a insetos. Exemplos: imidaclopride e tiaclopride (sem toxicidade para abelhas).

HERBICIDAS **(praticamente todos são excretados inalterados)**

PARAQUAT	
Introdução	– sal de amônio quaternário derivado da piridina. – herbicida de contato não seletivo amplamente empregado na agricultura. – comercializado sob a forma líquida (concentração entre 20 e 40%) com coloração vermelha a verde. – é severamente tóxico (15 ml de solução 20%) dotado de substâncias de odor desagradável para evitar a inalação acidental e de substâncias eméticas para evitar a ingestão acidental.
Cinética	– absorção pelas vias tópica (pode ser aumentada por lesões provocadas pelo próprio herbicida), oral (se torna mais rápida se o estômago estiver vazio) e inalatória é baixa. – não se liga a proteínas plasmáticas e é rapidamente distribuído (sobretudo aos rins, pulmões e músculos – *reservatório*). – atravessa berreira placentária (se acumula mais no feto do que na mãe). – praticamente não é biotransformado. – excreção renal.
	– possivelmente atua desencadeando a formação de radicais livres por meio de processos de oxidorredução que forma superóxidos (não totalmente elucidado) os quais produzem

Dinâmica	peróxido de hidrogênio (quantidades superiores à capacidade da catalase e glutationa peroxidase em inativá-los) e hidroxilo (mais tóxico e formado na presença de ferro e provoca lipoperoxirredução, danificando membrana celular). – provoca morte celular (interação dos radicais formados com o DNA, membranas e proteínas).
Intoxicação	– dermatites e lesão nas unhas, hemorragia nasal, tosse, dor torácica, diarreia, cefaleia, tontura, mialgia e coma. – lesões hepáticas com icterícia, lesões renais e alterações pulmonares (tosse dispneia, cianose periférica etc.). – insuficiência respiratória (morte).
Tratamento	– manutenção das funções vitais (não há antídoto). – descontaminação da pele (água e sabão). – indução do vômito (toxicidade sistêmica é mais danosa que os efeitos locais no trato digestivo). – aplicação de carvão ativo. – deve ser feita dosagem sérica de paraquat (ensaio colorimétrico com ditionito de sódio – *identificação rápida*).

GLIFOSATO	
Introdução	– herbicida sistêmico e não seletivo amplamente empregado na agricultura. – substância viscosa, clara e inodora, além de ser hidrossolúvel. – bastante empregado por forças colombianas em pulverização de plantações de *coca*.
Cinética	– praticamente não sofre biotransformação (gera cerca de 1% de ácido aminometilfosfônico – *AMPA*). – excreção fecal (principal) e renal.
Dinâmica	– é organofosforado, porém não inibe acetilcolinesterase. – interfere em processos de fosforilação oxidativa (inibe enzimas que sintetizam aminoácidos: fenilalanina, triptofano e tirosina). – pode provocar resitência.
	– decorrente de efeito irritativo sobre mucosas e pele.

Intoxicação	– alterações de consciência (hipoxia), náuseas, vômitos, fadiga, hematúria, necrose tubular. – possível disruptor endócrino.
Tratamento	– sintomático e manutenção das funções vitais (não há antídoto).

CLOROFENOXIACÉTICOS	
Introdução	– agente laranja, utilizado como desfolhantes. – conjunto de ácidos, sais, ésteres e aminas. – 2,4 diclorofenoxiacético (2,4-D) / mecrocop / MCPA etc.
Cinética	– boa absorção pelas vias oral e inalatória. – não se acumulam no tecido adiposo. – ligam-se amplamente a proteínas plasmáticas. – biotransformação é limitada, podendo ser excretados inalterados pela urina (urina alcalina aumenta a excreção).
Dinâmica	– pouco esclarecida. Atribuem-se danos estruturais na membrana plasmática e nos transportadores. – como são parecidos com o ácido acético acredita-se que promovem interferência no metabolismo da Acetil CoA formando análogos e, desta forma, possam atuar como falsos mensageiros nas sinapses muscarínicas e nicotínicas, bem como interferir no metabolismo energético diminuindo as taxas de ATP.
Intoxicação	– irritantes. – insuficiência renal, desequilíbrio eletrolítico e falência de órgãos. – provocam odor fenólico no paciente, cefaleia, náuseas, alterações neuromusculares (com contrações), alterações cardiológicas (hipotensão), distúrbios respiratórios (insuficiência e edema).
Tratamento	– sintomático e manutenção das funções vitais (não há antídoto). – alcalinização da urina pode aumentar a excreção do composto.

FUNGICIDAS

DITIOCARBAMATOS

– os fungicidas são empregados para proteção das sementes durante armazenagem, proteção das culturas maduras e proteção de paredes, carpetes e móveis.

– os ditiocarbamatos podem ser classificados de acordo com a estrutura química:

a) dimetilditiocarbamato (*ferbam, metam-sodium, thiram e ziram*).

b) etilenobisditiocarbamatos *(maneb, zineb, nabam e mancozeb*) – formam etilenotioureia que tem atividade carcinogênica e teratogênica.

– as diferenças principais entre os compostos (tanto dimetilditiocarbamatos quanto etilenobisditiocarbamatos) residem nos cátions metálicos presentes (Fe+3, Mn+2, Zn+2 etc.).

– formulados como pós molháveis e suspensão aquosa.

– irritantes para pele e mucosas (porém são pouco absorvidos).

– inibem a aldeído desidrogenase (ALDH) – *thiram.*

– podem formar o gás metilisocianato (irritante das mucosas) – *metam sodium.*

– não há antídoto. Tratamento sintomático.

COMPOSTOS DE COBRE

– pós, cristais, pós molháveis e sais solúveis. Normalmente de coloração verde ou azul.

– sulfato de cobre, cloreto de cobre e oxicloreto de cobre (o íon cobre é o responsável pela toxicidade).

– são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal.

– armazena-se nos rins, fígado, cérebro e córnea.

– excretado pelas fezes e também pelos rins.

– pode provocar choque hipovolêmico (ação corrosiva do cobre sobre as mucosas).

– sabor metálico, vômitos intensos verde-azulados, dor abdominal e diarreia são outros efeitos tóxicos.

– pode provocar hemólise, anemia, insuficiência hepática e renal.

– Dimercaprol, edetato cálcico dissódico e D-penicilamina são antídotos (complexam o cobre).

RATICIDAS

– compostos destinados a matar ratos e roedores.

– constituídos a base de:

a) compostos inorgânicos (As, Ta, P, carbonato de bário, fosfetos de alumínio e zinco).

b) compostos orgânicos (fluoroacetato de sódio, alfa-naftil-tioureia, anticoagulantes, cila, estricnina, norbomida e vacor).

– muitos foram proscritos em razão da toxicidade. No Brasil o maior problema ocorre com o inseticida da classe dos carbamatos: *Aldicarb* (*chumbinho*).

– os mais utilizados são os anticoagulantes cumarínicos (warfarina, cumarinas e indadionas) – eficácia depende dos efeitos cumulativos (pode induzir resitência).

– atualmente há:

a) antagonistas de vitamina K ou superwarfarínicos (4-hidroxicumarinas) – *brodifacum, bromadilona, cumacloro* e *difenacum*.

b) indandionas (*clorofacinona, difacinona* e *pindona)*.

– ambos possuem ação anticoagulante mais prolongada e potente, com maior risco para humanos.

– comercializados como iscas, *pellets* etc.

– a intoxicação mais frequente é a que se dá por via oral (bem absorvidos no TGI).

– bastante ligados a proteínas plasmáticas (warfarina – 99% à albumina).

– excreção dos metabólitos é praticamente total na urina.

– ambos inibem a vitamina K redutase (ciclo da vitamina K) e a enzima K1 epóxido redutase (leva a depleção da vitamina K ativa e, assim, a diminuição de fatores de coagulação II, VII, IX e X – prolongam tempo de ação da protrombina. Também aumentam a permeabilidade capilar).

– causam distúrbio hemorrágico.

– efeitos tóxicos se iniciam cerca de 2 dias após a ingestão (o mecanismo de ação tóxica afeta apenas a produção de novos fatores de coagulação e não os já existentes) e é constituído por sangramentos espontâneos, equimoses, hematomas, dor lombar e quadros generalizados de hemorragia.

– o tratamento deve ser sintomático (transfusão de plasma e fatores de coagulação, bem como administração de vitamina K1 – *se houver prolongamento no tempo de protrombina ou se houver sangramento ativo*, uma vez que o uso profilático desta vitamina pode mascarar o problema) – laboriatorialmente deve-se avaliar o tempo de protrombina.

– também pode ser induzido vômito e administração de carvão ativo.

b. Metais: compostos que, negativa ou positivamente, afetam todas as formas de vida:

I. Classificação: de acordo com a importância para o organismo vivo e o local em que se encontram:

1. Elementos essenciais

a. Macroelementos: (grama) sódio, potássio, magnésio e cálcio.

b. Elementos de traço: (miligrama) ferro, zinco, cobre e manganês.

c. Elementos de ultratraço (micro ou nanograma) vanádio, cromo, molibdênio, cobalto, níquel, silício, arsênio, selênio e boro.

2. Microcontaminantes ambientais: originados naturalmente no ambiente ou decorrente da atividade humana – chumbo, cádmio, mercúrio, berílio, tálio, antimônio, tungstênio, alumínio, estanho e titânio.

3. Elementos essenciais e simultaneamente microcontaminantes (incluem os elementos essenciais): cromo, manganês, níquel, ferro, zinco, arsênio, molibdênio e cobalto.

II. Ação: decorrentes da capacidade de formarem compostos de coordenação e quelação:

1. Compostos de coordenação: formação de ligação covalente entre metais e seus ligantes e respondem por funções bioquímicas importantes (ex.: biossíntese e degradação de macromoléculas, manutenção da estrutura de macromoléculas, reações de oxirredução envolvidas com a respiração celular, transporte/acumulação/ transferência de metais essenciais em processos metabólicos).

2. Compostos de quelação: formação de ligações estáveis com átomos doadores de elétrons (N, O, S). É importante para regulação da concentração de metais em vários compartimentos do organismo.

III. Meio ambiente: o aparecimento ou aumento de metais no meio ambiente

é decorrente, principalmente, da atividade humana, sobretudo as agrícolas e industriais.

IV. Metal pesado: expressão empregada para descrever metais tóxicos com gravidade específica elevada, forte atração por estruturas teciduais biológicas e eliminação lenta. Os principais metais pesados são: chumbo, cádmio e mercúrio.

1. Tratamento de intoxicações:

a. Banho, vômito e lavagem gástrica.

b. Laxantes.

c. Quelantes (dimercaprol, edetato dissódico cálcio e penicilamina).

CHUMBO	
Introdução	– a contaminação do ambiente com chumbo foi maior no passado remoto em função do largo emprego que possuía e da falta de conhecimento sobre sua toxicidade. – a contaminação, como seria de se esperar, é maior nas proximidades de indústrias que empregam o metal.
Contaminação	– ambiente aquático (acumula-se mais no sedimento) atingindo peixes (brânquias, fígado, rins e ossos) e mariscos (carapaça). – vegetais (captação pelas raízes e deposição do material particulado): influenciado pela qualidade do ar (ex.: gasolina com chumbo tetraetila). – animais (especialmente nos ossos – *associado ao metabolismo do cálcio*). – alimentos (incorporado durante o processo de fabricação ou preparação doméstica – *utensílios*).
	– absorção pelo trato gastrointestinal (mais comum) e é influenciada pelo suco gástrico (torna o chumbo mais absorvível) e presença de alimentos contendo cálcio (complexam com o chumbo e diminuem a absorção). – a concentração no sangue reflete a dose absorvida (parâmetro para exposições prévias).

Cinética	– são depositados nos ossos, como trifosfatos (biomarcador de acúmulo e exposições de longo prazo). – o tempo de meia-vida de excreção do chumbo sanguíneo é de cerca de 30 dias, já em regiões dos ossos este período é de 16 anos. – é excretado pelos rins e fezes (90%). Algumas vezes, e em menor extensão, pela saliva, suor, cabelo e unhas.
Intoxicação	– *Plumbemia.* – forma ligações covalentes principalmente com átomos de enxofre de compostos biológicos, mas também em grupos amínicos, carboxílicos e imidazólicos, provocando alterações nas estruturas das moléculas bioquímicas alterando ou destruindo a função bioquímica normal. – Sistema hematológico: interfere na biossíntese do *heme* (inibição de ALA-D e da hemissintetase. Estas ações promovem aumento da ALA-S – *retroalimentação* ocasionando elevação do índice de ácido delta-aminolevulínico, bem como o surgimento de anemia sideroblástica – *intoxicação satúrnica e aumento de protoporfirina (zinco no sangue*). Também inibe a CPG-D aumentando a eliminação de coproporfirina na urina. – também atua em outros sistemas como o SNC em desenvolvimento, cardiovascular e renal (amplamente distribuído). – intoxicações agudas são pouco frequentes: náuseas, vômitos, dores abdominais, gosto metálico e fezes escuras (reação com compostos sulfurados dos gases intestinais). – intoxicação crônica: mais frequente (a maioria não é específica e devem ser confirmadas – *anorexia, perda de peso, fadiga, cefaleia, encefalopatias, irritação, dores nas articulações etc.*) – mais específica: *linhas de Burton – deposição de sulfeto de chumbo nas zonas periodontais, formando linha escura nas margens gengivais*). – é considerado provavelmente carcinogênico ao homem.
Interações	– concentrações adequadas ou maiores de cálcio, fósforo, ferro e zinco têm ligação com menores incidências de plumbemia (reduzem a absorção, aumentam a excreção, diminuem a ação etc.).

Indicadores	– 100 mcg/m^3 é o limite de tolerância ocupacional. – controle biológico por meio de índices de exposição acerca dos níveis de absorção (chumbo no sangue e na urina) e alterações bioquímicas decorrentes da interferência na síntese do heme.

CÁDMIO	
Introdução	– metal “novo” no contexto de contaminação (produção mundial aumentou a partir da década de 50) – *indústrias de fundição.* – estudos ainda são recentes.
Contaminação	– melhor captado e absorvido em ambientes ligeiramente ácidos (por isso se faz “calagem” do solo – diminuição da absorção). – alimento (principal fonte de exposição para população não exposta). – solo (fertilizantes, resíduos da fabricação de cimento, queima de combustíveis fósseis, cigarro etc.). – ambiente aquático (influenciada pela dureza da água que reduz a captação de cádmio pelas guelras).
Cinética	– ingestão de água e alimentos contaminados (exceção para casos relacionados à toxicologia ocupacional e fumantes). – baixa absorção pelo trato gastrointestinal. – distribuído a várias partes do organismo. – liga-se a metalotioneínas que são enzimas responsáveis pela diminuição de radicais livres (resíduos de cisteína têm grande afinidade pelo cádmio) exigindo maior produção por parte do organismo. O acúmulo de metalotioneínas pode gerar danos no túbulo proximal do rim (causa proteinúria). – meia-vida biológica de 10 a 35 anos. – excretado pelas fezes e também pela urina.
	– o Cádmio possui influência negativa em sistemas enzimáticos (substituição dos íons metálicos em metaloenzimas).

Intoxicação	– renais (principais alvos): danos tubulares em função do aumento de excreção de proteínas de baixo peso molecular. – ossos: *doença de itai-itai* (osteomalácia e osteoporose, gerando múltiplas fraturas espontâneas) – *interferência no metabolismo da vitamina D e cálcio*. – hematológicos: redução da captação de ferro (anemia). – há relatos de alteração cromossômica.
Interações	– cálcio, zinco, cobre, ferro e selênio (o cádmio pode substituir estes compostos em várias atividades importantes do organismo).
Indicadores	– cádmio sanguíneo (exposição recente). – cádmio urinário (exposições prolongadas). – cádmio-metalotioneína (Cd-MT) na urina.

MERCÚRIO	
Introdução	– existente em três formas: a) metálica (elementar) *"0"*. b) mercúrio inorgânico (mercuroso *"+1"* e mercúrico *"+2"*). c) compostos orgânicos (metilmercúrio, etilmercúrio e fenilmercúrio). – incomum na crosta terrestre (ocorrência devido à erosão e atividades vulcânicas). – a presença de mercúrio causada pelo homem deriva, sobretudo, de atividades de mineração e da queima de combustíveis fósseis. – O metilmercúrio é altamente cumulativo (biomagnificação). As formas inorgânicas não se acumulam na cadeia alimentar do homem (exceção: cogumelos).
Fontes de exposição	– o mercúrio presente no ar passa aos rios, lagos e oceanos (também recebem o mercúrio lixiviado do solo e oriundo de fontes antropogênicas – *exemplo: mineração*). – parte do mercúrio existente no solo e na água é reemitida a atmosfera como mercúrio metálico que é captado pelas folhas dos vegetais. – os peixes contaminados com *metilmercúrio* são a principal

	fonte de contaminação humana.
Ciclo do mercúrio	– fator de agravamento da contaminação, pois envolve a produção do metilmercúrio (que se acumula – *biomagnificação*) a partir do mercúrio inorgânico por meio da ação de bactérias presentes nos sedimentos de rios, lagos e oceanos, as quais empregam a vitamina B12 por elas produzidas. a) mercúrio metálico (contaminante natural ou antropogênico) presente no sedimento. b) por meio de catalases forma o mercúrio mercúrico. c) bactéricas convertem o mercúrio mercúrico em metilmercúrio e dimetilmercúrio. d) metilmercúrio acumula-se em peixes e chega ao homem (se houver alto teor de enxofre no sedimento, ficará mais retido no sedimento e menos disperso na água). Também pode ser convertido por bactérias a mercúrio metálico (reinicia o ciclo) e metano. d) dimetilmercúrio (volátil) sofre ação de raios UV e forma metano, etano e mercúrio metálico (menos volátil que retorna ao sedimento ou é captado pelas plantas reiniciando o ciclo).
Cinética	– o metilmercúrio é o mais amplamente absorvido (encontra-se ligado às sulfidrilas de peixes, sendo liberado pela ação do suco gástrico na forma de cloreto de metilmercúrio). As outras formas possuem absorção mais reduzida. – o mercúrio mercúrico (Hg+2) possui afinidade pelos grupos sulfidrila dos eritrócitos e da fração plasmática. É resultante da oxidação do mercúrio elementar ou da demetilação do metilmercúrio. Encontrado em maior quantidade nos rins e não atravessa as barreiras hematoencefálica e placentária (ionizado). – o metilmercúrio penetra nos eritrócitos, ligando-se à hemoglobina. Acumula-se nos rins, fígado, medula e cérebro. – o metilmercúrio é excretado pelas fezes como mercúrio inorgânico (mercúrio mercúrico), mas também pela saliva, cabelo, suor, ar exalado etc.
	– liga-se fortemente a grupos tiol (-SH), em especial à glutationa e cisteína, bloqueando enzimas, cofatores e hormônios. – interferem na divisão celular por ligação aos grupos tiol da tubulina – *genotoxicidade*.

Intoxicação	– mercúrio mercúrico tem como alvo os rins. – metilmercúrio tem como alvo o cérebro (adultos e fetos). – retardo psicomotor, tremores dos dedos, distúrbios sensoriais, poliúria, nefrite, alteração da resposta linfocitária, altera o desenvolvimento cardiovascular de crianças. – mercurialismo: tremores e alteração do comportamento.
Interações	Selênio (interfere na distribuição e na excreção de mercúrio – *porém pode aumentar a taxa de metilmercúrio no cérebro em decorrência da produção do metabólito selenito)*. – O selênio se liga ao metilmercúrio inativando-o. – Cádmio provoca acúmulo de metalotioneínas que promovem depleção de mercúrio nas proteínas renais (é um fato de proteção contra o mercúrio mercúrico).
Indicador	– índice de creatinina

c. Solventes Orgânicos: abordados no Capítulo 5 – *Toxicologia ocupacional.*

d. Gases: agentes tóxicos voláteis. Exemplos:

DIÓXIDO DE ENXOFRE	
Introdução	– gás incolor a amarelado, com odor característico de enxofre. – irritante quando em contato com umidade, pois pode formar SO3 e logo se transformar em ácido sulfúrico (ex.: chuva ácida).
Contaminação	– oriundo do enxofre de combustíveis fósseis (natural – erupção vulcânica, antropológica – combustíveis).
Efeitos	– gás irritante e sufocante. – ao ser inalado, dissolve-se nas camadas de muco das vias aéreas superiores convertendo-se em ácido sulfúrico (quanto maior a frequência respiratória maior a penetração do gás). – provoca broncoconstricção reflexa e reversível. – pode desenvolver: bronquite, asma e agravamento de

	doenças cardiovasculares, bem como inflamação, hemorragia e necrose (da nasofaringe a orofaringe).

MONÓXIDO DE CARBONO	
Introdução	– gás inodoro e incolor.
Contaminação	– produto oriundo da combustão incompleta de combustíveis fósseis. – a maior incidência é decorrente de veículos automotores, sistemas de aquecimento, termelétricas etc. – possui tempo de meia-vida atmosférica de 1 a 2 meses, podendo ser transportado por milhares de quilômetros. – o monóxido de carbono absorvido é praticamente eliminado integralmente pelos pulmões.
Efeitos	– gás asfixiante químico (induz a formação de carboxiemoglobina). – o CO tem maior afinidade pela hemoglobina e mioglobina (provoca efeitos no sistema cardiovascular) do que o oxigênio. Forma a carboxiemoglobina (a ligação é reversível), que, portanto, não transporta oxigênio para células, causando anóxia tecidual (é um antimetabólito do oxigênio). – anóxia, prejuízos na acuidade visual, no aprendizado e na capacidade de trabalho. Pode induzir a infarto. Gera falência respiratória, coma e morte. – emprega-se avaliação do nível de carboxiemoglobina sanguínea como indicador de exposição. – tratamento consiste em retirar a vítima do local de exposição, administração de oxigênio e transfusão sanguínea.

ÓXIDOS DE NITROGÊNIO	
Introdução	– dióxido de nitrogênio: gás marrom avermelhado, com forte odor e extremamente irritante. – óxido nítrico, trióxido de nitrogênio e pentóxido de nitrogênio: gases incolores.

Contaminação	– formado por reações de oxidação atmosférica do nitrogênio durante a combustão. – produzido por veículos automotores, processos industriais etc. – o dióxido de nitrogênio leva à formação de ácido nítrico (compõem a chua ácida), nitratos, ozônio e outros elementos tóxicos e genotóxicos.
Efeitos	– decorrentes do poder oxidante. – pode levar à formação de nitrosaminas nos pulmões (carcinogênicas). – causa irritação das vias aéreas, enfisema e edema pulmonar (sobretudo em crianças).

OZÔNIO	
Introdução	– Gás irritante pulmonar com odor acre.
Contaminação	– oriundo de processos de esterilização de água e alimentos, de aparelhos de raio-x, lâmpadas UV, mediante reações fotoquímicas que se processam na atmosfera etc.
Efeitos	– elevação da frequência respiratória e redução do consumo de oxigênio. – provoca peroxidação lipídica, diminuição da atividade da fosfatase alcalina no pulmão, alterações ao nível do DNA e RNA etc. – possivelmente carcinogênico (pulmões) – inibe enzimas que metabolizam o benzopireno (hidrolases) favorecendo a ação carcinogênica deste composto (encontrado em hidrocarbonetos poliaromáticos).

SULFETO DE HIDROGÊNIO	
Introdução	– gás sulfídrico. – possui odor penetrante (odor de ovos podres).
	– liberado espontaneamente pela decomposição de compostos

Contaminação	sulfurosos. – intoxicação mais comum decorre de fossas sépticas e esgotos.
Efeitos	– conjuntivite dolorosa, cefaleia, náuseas, tonturas, edema pulmonar, perda dos sentidos, convulsão e morte. – praticamente atóxico por ingestão.

CLORO	
Efeitos	– ação cáustica. – ação cáustica sobre a mucosa broncopulmonar. – em presença de matéria orgânica oxidável decompõe a água formando ácido clorídrico. – pode provocar morte por asfixia.

BROMO	
Efeitos	– mecanismo similar ao cloro (todavia produz ácido bromídrico).

ÁCIDO CIANÍDRICO	
Introdução	– venenos clássicos. – responsáveis por numerosos casos de envenenamentos criminosos, acidentais ou suicidas. – amplamente empregado na II GGM em campos de concentração. – o ácido cianídrico pode ser obtido pela reação do cianeto de potássio com ácido sulfúrico. – líquido que emite gases a qualquer temperatura. – existem diversos outros compostos à base de cianeto, como: cianeto de sódio, cianeto de mercúrio, cianeto de metila etc.
Cinética	– o íon cianeto é rapidamente absorvido (oral, parenteral e tópica). – a maior parte do cianeto é convertida em sulfocianeto (enzima rodanese).

	– controle biológico é realizado medindo-se a concentração de tiocianato.
Efeitos	– inibição de enzimas que possuam metal na estrutura (especialmente o ferro). – combina-se com a citocromo-oxidase inibindo a respiração celular e produzindo hipóxia citotóxica. – a enzima rodanese (produzida em quantidades suficientemente elevadas para proceder a ação) pode dissociar a ligação do cianeto com a citocromo-oxidade, porém depende de tiossulfato endógeno (fator limitante). – possui ação extremamente rápida (em especial por inalação). – observam-se três períodos: a) ação cáustica (ardência de boca e língua), seguidas de vertigens e palpitações. b) desorientação, convulsões e coma. c) relaxamento muscular e morte. – *cianidrismo profissional*: ocorre em operários que trabalham na fabricação de amônia ou diretamente com ela (galvanoplastia, pinturas, laboratórios etc.) – anorexia, câimbras, laringite, palpitações, lesões cutâneas etc.
Tratamento	– enquanto houver batimento cardíaco é possível se tentar. – administração de nitrito objetivando elevar a taxa de metaemoglobina, a qual irá competir com o cianeto pela citocromo-oxidase a fim de formar cianometemoglobina. – deve-se seguir administração de tiossulfato de sódio que se ligará ao cianeto formando sulfocianeto (relativamente atóxico) e excretado pela urina.

CAPÍTULO 5 TOXICOLOGIA OCUPACIONAL

1. Definição: ocupa-se da avaliação da exposição a substâncias químicas no ambiente de trabalho e do lar, capazes de causar alteração na saúde das

pessoas a elas expostas. Trata principalmente das substâncias químicas que causam efeitos deterministas.

ATENÇÃO 

Não confundir os conceitos de ambiente dado pela toxicologia ambiental (envolve os danos ao meio ambiente com deslinde ao ecossistema como um todo) com o dado pela toxicologia ocupacional (local de trabalho e lar/trabalhador e comunidade).

2. Ações que devem ser tomadas:

   a. Remoção da substância: nem sempre é possível.

   b. Monitoramento: para controlar os fatores de risco (deve haver conhecimento de valores limites e níveis de ação):

   I. Ambiental: determinação da atmosfera do ambiente de trabalho (usual) a fim de se avaliar o risco à saúde comparando-os com dados referenciados.

   II. Biológico: determinação dos agentes presentes no ambiente de trabalho e/ou metabólitos no organismo exposto (tecido, secreção etc.) a fim de se avaliar a exposição e o risco à saúde comparando-os com dados referenciados. *Indicadores biológicos, bioindicadores* ou *biomarcadores*.

3. Monitoramento ambiental: envolve a *Higiene Ocupacional*:

HIGIENE OCUPACIONAL

Ciência que envolve o reconhecimento, avaliação e controle dos riscos ocupacionais que podem causar doença, comprometimento da saúde e do bem-estar, ou significante desconforto para os trabalhadores (ambiente de trabalho) ou à comunidade (fora do ambiente de trabalho).

   a. Objetos de estudo (pode haver combinação de ambos):

I. Agentes químicos (maioria).

II. Agentes físicos (ruídos, calor, radiações, mecânicos).

b. Norma regulamentadora: n. 09 do Ministério do Trabalho – princípios básicos para avaliação e monitoramento da exposição ocupacional a agentes químicos, físicos e biológicos.

c. Periodicidade dos ensaios: sistematicamente ao longo do tempo (as condições nocivas do ambiente podem variar imensamente de acordo com período, dia etc.). Amostragem do ar relacionada a tempo e espaço. Justamente por ser uma amostragem, o monitoramento ambiental não é absoluto, razão pela qual deverá ser feito em todos os trabalhadores expostos, para que se tenham dados mais consistentes na busca pela total proteção à saúde.

d. Doença ocupacional: inicia-se a partir do instante em que há contato ou aproximação do agente químico com o trabalhador e desde que exista a possibilidade de agressão à pele ou absorção e chegada ao local de ação.

e. Exposição ocupacional: decorrente de uma atividade profissional em que o trabalhador tem contato com um agente químico de forma a possibilitar efeitos sobre a pele (ação tóxica local) ou de absorção (efeitos sistêmicos de curto, médio ou longo prazo).

f. Fatores determinantes: forma de manuseio das substâncias (EPI etc.) e condições de trabalho (ventilação, ritmo de produção, movimentação de trabalhadores etc.).

g. Amostragem: deve ser baseada em série histórica de dados, onde os fatores determinantes e as formas de amostragem (número de amostras, pessoal, equipamentos etc.) possam ser rotineiramente reproduzidos.

h. *Limites de Exposição Ocupacional (LEO):* baseados na lista de substâncias cuja insalubridade é caracterizada por limites de tolerância

(tabela de valores de acordo com a Portaria Ministerial n. 3.214/78 – MTP – Norma Regulamentadora n. 15, anexo 11).

A NR-15 empregou os limites previstos pela *American Conference For Governmental Industrial Hygienists – USA (ACGIH)* de 1977 (porém, na média geral os níveis de exposição foram reduzidos e a jornada estipulada em 48 horas semanais). Pouco atualizada (deve levar em consideração as tendências brasileiras de diferentes condições e tipos de trabalho, bem como de jornada e período do dia).

REFERÊNCIAS ESTRANGEIRAS	
Threshold Limit Values – TLV, editados anualmente pela ACGIH – não é órgão governamental.	
Para agentes químicos. Referem-se aos valores de concentração de substâncias **dispersas no ar** *(líquidos e sólidos não são considerados, portanto trata apenas de substâncias inaladas pelas vias respiratórias)* e sob as quais se supõem que ***quase*** *(não todos)* todos os ***trabalhadores*** *(mulheres, crianças, idosos etc. não são considerados e sem fazer distinção quanto ao gênero sexual, tampouco com relação à gravidez)* estão expostos diariamente e ***sem efeitos adversos à saúde***.	
TLV-TWA (*Time Weight Average*)	– Aplicado às substâncias que produzem efeito a médio e longo prazo. – É permitida exposição ligeiramente acima do TLV-TWA por curto período de tempo. No entanto, na média de exposição o limite deve ser obedecido.
TLV-STEL (*Short Term Exposure Limit*)	– Aplicado a concentrações permitidas para exposições contínuas em curto período de tempo sem manifestação de efeitos nocivos. – Complemento do TLV-TWA (não o substitui).
TLV-C (*Ceiling*)	– Aplicada a substâncias de elevada toxicidade cuja concentração de exposição jamais poderá ser ultrapassada.

i. Nível de ação – *NA*: nível de concentração ambiental a partir do qual o

trabalhador é considerado exposto ao um determinado agente químico e cujas ações de monitoramento ambiental e biológico devem, então, ser iniciadas (50% do LEO).

IMPORTANTE 

Em ambientes cujo nível de ação fique abaixo de 50%, as análises ambientais deverão ser realizadas com periodicidade bienal.

Em ambientes cujo nível de ação fique acima de 50% mas abaixo do LEO, as análises ambientais deverão ser realizadas com periodicidade semestral ou anual.

Em ambientes cujo nível de ação fique acima do nível de ação e do LEO, deverão ser tomadas medidas de controle e somente depois destas é que deverá ser reavaliada a periodicidade das análises.

A depender da toxicidade do agente e das condições de trabalho as análises deverão ser instantâneas e diárias.

Independentemente da periodicidade estipulada, sempre que surgir um fator relevante as análises deverão ser efetuadas.

j. Índice de exposição: expressão matemática referente ao quociente entre valor auferido no ambiente e o "LEO". Empregado para facilitar a "visualização das condições de trabalho" e o relacionamento com o Nível de ação.

Ex1. Substância "X" – Valor detectado 300 ppm / Valor LEO 900 ppm

IE = 0,33 (ou seja, abaixo do Nível de Ação – metade do limite: *450 ppm ou 0,5*).

Ex2 (efeitos aditivos) Substância "Z" – valor detectado 200 ppm / Valor LEO 600ppm – *IE = 0,33*

Substância "Y" 0 valor detectado 10 ppm / Valor LEO 25 ppm – *IE = 0,4*

IE total = 0,33 + 0,4 = 0,77 (acima do NA)

4. Monitoramento biológico:

a. Conceito: determinação em tecidos, secreções ou no ar expirado dos

agentes químicos ou metabólitos presentes no ambiente de trabalho.

b. Objetivo: avaliar o grau de exposição e o risco à saúde, comparando-os com referências adequadas.

c. Abrangência atual: agentes deterministas e probabilísticos.

d. Vantagens: associados diretamente com os efeitos nocivos à saúde, fornecendo melhor estimativa do risco.

e. Desvantagens: número limitado de indicadores biológicos e necessidade de amplo conhecimento e estudos científicos para aplicação (desenvolvimento) de indicadores biológicos.

f. Indicadores biológicos: parâmetro que indica a ocorrência de alteração em um sistema ou em uma amostra biológica. São divididos em indicadores de exposição (dose), efeito e suscetibilidade:

I. Exposição (indicadores de dose interna): mais empregados (amostragem mais fácil em tecidos periféricos). A maioria não é seletiva, ou seja, não representa exposição a uma única substância (complexidade das interpretações). O indicador de dose preferencial é a substância inalterada.

1. Indicador de dose usual: indicador se correlaciona com o agente tóxico no ambiente. Ex.: cádmio no sangue / cádmio no ambiente.

2. Indicador de exposição cumulativa: acúmulo progressivo da substância (normalmente lipofílicas). Ex.: inseticidas.

Normalmente não são realizados em razão da dificuldade para coleta de amostras.

3. Indicadores de dose interna “real”: avaliação da concentração de substância no organismo com real potencial de alcançar o tecido alvo. Ex.: chumbo difusível.

II. Efeito: permite a avaliação de risco ao estado de saúde do indivíduo

exposto. Mostram efeitos ainda considerados não nocivos (necessita de conhecimentos dos mecanismos de ação do toxicante).

1. Indicador de efeito crítico (também compreende o subcrítico): alteração biológica precoce e reversível que se manifesta no órgão crítico. Ex.: ensaios para algumas enzimas.
2. Indicador de efeito pré-clínico: identifica alterações no órgão crítico, geralmente ainda reversíveis (precedem o aparecimento do quadro clínico). Ex.: ensaios para algumas outras enzimas específicas de órgãos críticos.

III. Suscetibilidade: avalia a capacidade de um organismo em fazer frente à exposição de agente tóxico. Ex.: avaliação da capacidade de acetilação do organismo.

5. Métodos de monitoramento biológico: determinação de substância química/metabólitos em fluidos biológicos, determinação de efeito associado a dose e determinação direta de substância no sítio de ação:

a. Determinação de substância/metabólito em fluidos biológicos: maior parte dos exames:

I. Seletivos: envolve a substância química ou metabólitos.

II. Não seletivos: envolve a determinação de grupos químicos relacionados a substâncias originais (mais empregados para determinar populações de risco).

b. Determinação de efeito associado à dose: quantificação dos efeitos relacionados à dose interna. Ex.: atividade de colinesterase.

c. Determinação direta de substâncias no sítio de ação: mais acurado. Ex.: determinação de carboxihemoglobina (exposição a monóxido de carbono).

6. Interpretação dos resultados:

a. *Biological Exposure Index – BEI:* relação entre os níveis de exposição a um agente químico e o nível do indicador / relação entre o nível do indicador e os efeitos biológicos. BEI baixo – aceitação ou tolerância a exposição.

b. *Biologiche Arbeitsstoff-Toleranz-Wert – BAT:* concentração medida de um agente químico/metabólito em fluidos biológicos e as consequências para a saúde.

c. Índice Biológico Máximo Permitido – IBMP: determinação da concentração de agentes tóxicos/metabólitos em fluidos biológicos em locais onde se aplicam as boas práticas de trabalho.

7. Valores de referência (Vr): indispensáveis ao Monitoramento Biológico (pode ser afetado por diversos fatores):

RESUMO PRÁTICO DO MONITORAMENTO BIOLÓGICO				
Agente Químico	**Material Biológico**	**Indicador Biológico**	**Vr**	**IBPM**
Cádmio	Urina	Cádmio	Até 2 mcg/g	5 mcg/g
Diclorometano	Sangue	carboxiemoglobina	Até 1% NF	3,5% NF
Fenol	Urina	Fenol	20 mg/g	250 mg/g
Tolueno	Urina	Ácido hipúrico	Até 1,5 mg/g	2,5 mg/g

8. Necessidades para aplicação do Monitoramento Biológico:

a. Conhecimento de toxicocinética e toxicodinâmica.

b. Conhecimento das relações dose/resposta.

c. Disponibilidade de técnicas analíticas confiáveis.

d. Amostragem de fácil aplicação.

e. Análise de custo/benefício (melhorar a eficiência do programa).

9. Vigilância da saúde:

a. Definição: relacionada à manutenção do estado de saúde dos trabalhadores expostos a substâncias químicas.

DEFINIÇÃO AMPLA
Realização de exames médicos-fisiológicos periódicos dos trabalhadores expostos. Efetuados com a intenção de proteger a saúde e prevenir a doença ligada à atividade de trabalho. Desenvolvida pelo médico do trabalho, objetiva evidenciar de forma precoce possíveis alterações no estado de saúde decorrentes de exposição a substância química, podendo contraindicá-la ao trabalhador.

10. Agentes de interesse em toxicologia ocupacional:

a. Solventes orgânicos:

I. Definição: substâncias químicas orgânicas, líquidas a temperatura ambiente com graus variados de lipossolubilidade e volatilidade.

II. Funções: solubilizantes, dispersantes, diluentes.

III. Classificação (em grupos químicos): hidrocarbonetos alifáticos, aromáticos ou halogenados, Alcoóis, Cetonas etc.

IV. Características da interação com solventes:

1. Fase de exposição: o maior ou menor grau de exposição dependerá das propriedades físico-químicas do solvente:

a. Pressão de vapor (expressa a volatilidade): corresponde a pressão exercida pelos vapores de determinado solvente a determinada temperatura, sobre as paredes de um recipiente fechado.

b. Ponto de ebulição: corresponde à temperatura em que a pressão de vapor de um solvente atinge a pressão externa, levando-o à ebulição.

c. Densidade: em comparação com a água.

d. Velocidade de evaporação: pode variar em função da temperatura, tensão superficial, umidade etc.

e. Densidade de vapor: peso do vapor por unidade de volume a uma dada temperatura e pressão.

2. Cinética:

a. Absorção:

1. Pulmonar: depende do coeficiente de partição ar alveolar/sangue (influenciado pela concentração e solubilidade do solvente). Relacionada à solubilidade do solvente no sangue.

2. Cutânea: depende da espessura da camada, gradiente de concentração, constante de difusão e coeficiente de partição óleo/água.

b. Eliminação: principalmente hepática (CYP). Influi na toxicidade dos solventes orgânicos em função da formação de metabólitos ativos tóxicos. A excreção normalmente se dá como metabólitos (as partes inalteradas são mais excretadas pelos pulmões). O processo é influenciado por vários fatores:

1. Ambientais: altas temperaturas aumentam a sudorese, diminuindo fluxo urinário normal, medicamentos que competem por proteínas plasmáticas etc.

2. Individuais: alteração do sistema enzimático pela dieta (ativação e indução).

3. Interação com outros solventes: competição por enzimas (ativação ou inibição da biotransformação).

4. Genéticos: deficiências de enzimas de biotransformação.

5. Fisiopatológicos: idade, sexo, patologias.

3. Ação e efeitos tóxicos: dérmicos, depressores (narcóticos, euforia, agitação, incoordenação motora, disatria etc.), neurotóxicos, hepatotóxicos (hepatite, esteatose, cirrose) nefrotóxicos (glomerulonefrite) e carcinogênicos (depende do agente – principalmente clorados).

4. Solventes (agentes tóxicos voláteis):

BENZENO	
Introdução	– hidrocarboneto líquido incolor e volátil (PE 80°C), altamente lipossolúvel. – é proibido como solvente industrial, sendo tóxico quando introduzido por qualquer via. – encontrado na gasolina.
Contaminação	– indústrias petroquímica e siderúrgica.
Cinética	– boa absorção (50 a 90%). – extensamente biotransformado: a) benzenoepóxido. b) ácido fenilmercaptúrico (oriundo do benzenoepóxido mais a glutationa). c) ácido trans-trans mucônico (oriundo do benzenoepóxido). d) fenol (oriundo do benzenoepóxido). e) hidroquinona e catecol (oriundos do fenol) os quais são conjugados com a PAPS ou UDPGA. – excreção urinária (benzeno – 0,3% / fenol – 30% outros compostos – 4%) e pulmonar (benzeno inalterado – 16%).
Dinâmica	– irritante de pele e mucosas. – depressão do SNC. – produz radicais livres. – ação mielotóxica com degeneração e aplasia medular, pode desencadear leucemia mieloide aguda (oriundo dos metabólitos

	catecólicos e hidroquinônicos que alteram a morfologia dos cromossomos interferindo na mitose. Os derivados do ácido mucônico também podem fazer alquilações no DNA – *genotóxico*).
Intoxicação	– edema pulmonar, hemorragias localizadas (trombocitopenia), embriaguez, cefaleia, tontura, tremores, náuseas, convulsão, arritmias, falha respiratória, leucemia e morte. – o benzeno é comprovadamente carcinogênico.
Tratamento	– sintomático e manutenção das funções vitais.
Biomarcador	– ácido trans-trans mucônico. – ácido fenilmercaptúrico (mais específico). – benzeno (ar exalado).

TOLUENO	
Introdução	– líquido incolor e volátil (PE 110°C). – boa lipossolubilidade.
Contaminação	– amplamente empregado como solvente de óleos, borrachas, resinas, carvão etc. – também empregado como diluente de tintas e vernizes. – muito empregado em síntese orgânica.
Cinética	– boa absorção (pulmonar). – não é muito solúvel no sangue. – distribuído aos tecidos mais vascularizados (fase alfa), tecidos moles (fase beta) e tecido adiposo e medula óssea (fase gama). – sofre biotransformação hepática: a) álcool benzílico (oriundo da oxidação do grupo metila). Pequenas porções podem ser conjugadas com a PAPS e UDPGA. b) ácido benzoico (principal produto de biotransformação. Oriundo do álcool benzílico – *desidrogenação para aldeído desidrogenase*). Pode ser conjugado com a glicina (forma ácido hipúrico) e UDPGA.

	c) *o*-cresol e *p*-cresol (oriundo de hidroxilações nas posições 2 e 4). Pode ser conjugado com a glicina e UDPGA. – excreção em cerca de 20 horas e, sobretudo, urinária.
Dinâmica	– ações tóxicas sobre o SNC (propriedades narcóticas e neurotóxicas). – atua principalmente sobre o cerebelo provocando danos neurológicos. – não é considerado carcinogênico para humanos.
Intoxicação	– semelhante à desenvolvida pelo etanol. – distúrbios da visão, tremores, confusão mental, narcose. – alterações das funções neurovegetativas (exposição crônica).
Tratamento	– sintomático e manutenção das funções vitais.
Biomarcador	– ácido hipúrico urinário (mais empregado) – *recomenda-se a coleta de duas amostras (início e final da jornada) pois este produto pode ser formado por diversos outros compostos*. – orto-cresol (também é produto de biotransformação do tolueno). – tolueno urinário (inalterado – *vem sendo estudado*).

XILENO	
Introdução	– dimetilbenzenos (isômeros orto, meta e **para** – *mais importante*). – líquido incolor, volátil (PE 139-144°C) e com boa lipossolubilidade.
Contaminação	– empregado na indústria química de plásticos, fibras, tecidos etc. – agente de limpeza e desengordurante. – empregado como *thinner* para tintas e lacas.
	– absorção pelas vias tópica e inalatória. – distribuído para os tecidos, em especial os mais gordurosos (mas não se acumula). – extensamente biotransformado:

Cinética	a) metilbenzil-alcoóis (oxidação do grupamento metil) que gera o ácido metilbenzoico, o qual, após conjugação com a glicina, forma o ácido metil-hipúrico. b) dimetilfenóis (metabólitos *xilenoides* resultantes da oxidação no anel aromático) que podem ser excretados ou, antes, conjugar-se com a PAPS ou UDPGA. – excreção urinária (normalmente ácido metil-hipúrico). – excreção pulmonar (composto inalterado. *3 a 6 %*).
Dinâmica	– irritante da pele e mucosas (decorrente da formação de aldeído durante o processo de biotransformação). – pode induzir enzimas (CYP). – preparações de xileno (xilol) podem conter benzeno como contaminante, reproduzindo os efeitos tóxicos deste solvente. – ação depressora sobre o SNC.
Intoxicação	– Cefaleia, sonolência, confusão mental, náuseas, dificuldade respiratória etc.
Tratamento	– sintomático e manutenção das funções vitais.
Biomarcador	– ácido metil-hipúrico urinário (colhido nas últimas horas da jornada de trabalho).

ESTIRENO	
Introdução	– líquido viscoso, incolor e com odor adocicado (PE 142°C).
Contaminação	– obtido pelo aquecimento do estireno. – produção de polímeros e copolímeros, borrachas e sínteses orgânicas diversas.
Cinética	– boa absorção pelas vias tópica e inalatória. – distribuído, concentrando-se em rins, fígado, cérebro e pâncreas, bem como em tecido adiposo. – biotransformado em estireno 7,8-óxido (*epoxidação do grupo vinil*) que irá gerar (após hidrólise) o ácido mandélico e ácido fefilglioxílico. – excreção urinária: ácido mandélico (85%) e ácido

	fenilglioxílico (10%). – excreção pulmonar: composto inalterado (2,5%).
Dinâmica	– ação irritante da pele e mucosa. – ação neurotóxica central (aguda) e periférica (crônica) – *possivelmente pela depleção de dopamina* (que pode levar a hiperprolactinemia). – é possivelmente carcinogênico (ação genotóxica do composto epoxilado).
Intoxicação	– Eritrema e dermatite, vertigens, cefaleia, fadiga, anorexia, anemia, leucopenia.
Tratamento	– sintomatológico e manutenção das funções vitais.
Biomarcador	– ácido mandélico – *urina (final da jornada)*. – ácido fenilglioxílico – *urina (final da jornada)*. – estireno 7,8– óxido – *sangue (final da jornada)*.

HEXANO	
Introdução	– líquido incolor, muito volátil (PE 68°C).
Contaminação	– obtido do craqueamento do petróleo. – amplo espectro de utilização (praticamente toda a indústria química).
Cinética	– boa absorção (oral e pulmonar). – distribuído aos tecidos (fígado, cérebro, pulmões, rins etc.). – biotransformado em alcoóis e cetocompostos. a) 2-hexanol (hidroxilação na posição 2). b) metilbutilcetona (oxidação da posição 2) e 2,5-hexanodiol (hidroxilação da posição 5). c) 2,5-hexanodiona (oriundo dos precursors descritos na alínea “b”) – *responsável pela ação neurotóxica*. Os compostos de biotransformação podem sofrer ou não conjugação.
	– excreção urinária (também pode haver incorporação dos

	metabólitos em processos metabólitos do organismo, modificando a forma de excreção) – principal produto é a 2,5 hexanodiona. – excreção pulmonar – produto inalterado (grandes proporções).
Dinâmica	– lesões e eritremas. – ação tóxica sobre o sistema nervoso (neurotoxicidade periférica – *polineurite periférica*, *degeneração retrógrada*) – alteração de organelas, desmielinização segmentar e desenvolvimento de vacúolos – (*diminuição na velocidade de condução do transporte axônico*).
Intoxicação	– náuseas, irritação gastrointestinal, tontura, euforia, parestesias, cãibras e dormência das mãos, perda de sensações, alterações visuais, cegueira.
Tratamento	– sintomatológico e manutenção das funções vitais.
Biomarcador	– 2,5-hexanodiona (mais empregado) – *urina (início e final da jornada)* pode ser influenciada por outros compostos (metilbutilcetona – *aumenta* e tolueno – *diminui*).

METANOL	
Introdução	– solvente alcoólico. – líquido claro, incolor, inflamável e volátil. Pouco lipossolúvel.
Contaminação	– muito liberado no meio ambiente. – industrialmente é empregado como antidetonante em combustíveis, síntese química.
Cinética	– rapidamente absorvido pelas vias tópica, oral e inalatória. – extensamente biotransformado (*sistema álcool desidrogenase* – velocidade inferior à metabolização do etanol e requer vários dias) forma formaldeído (também formado na retina pela *retinoldesidrogenase*) e ácido fórmico (lentamente oxidado a CO_2 e água e dependente de *tetrahidrofolato*).

	– excreção pulmonar (composto inalterado. É variável – 20 a 70%). – excreção urinária (ácido fórmico – 20%).
Dinâmica	– depressor moderado do SNC. – provoca alterações do sistema óptico podendo causar cegueira.
Intoxicação	– normalmente decorre da ingestão de bebidas adulteradas. – lesão do nervo óptico (acúmulo de formaldeído). – acidose (acúmulo de ácido fórmico). – cefaleia, náuseas, embriaguez, acidose metabólica, lesão do nervo óptico e nefropatia. – o metanol é bastante tóxico e foge à regra geral de que quanto maior a cadeia de alcoóis alifáticos, maior é a toxicidade.
Tratamento	– sintomatológico e manutenção das funções vitais (carvão ativo, bicarbonato – *para a acidose* e administração de soluções contendo etanol). – fomepizol (antagonista competitivo da ADH).
Biomarcador	– ácido fórmico urinário. – metanol urinário.

ETILENOGLICOL	
Introdução	– poliálcool de cadeia alifática saturada. – líquido incolor, inodoro, mais denso que a água pouco volátil (mas com vapores mais densos que o ar).
Contaminação	– misturas anticongelantes e fluidos hidráulicos. – fabricação de plásticos, tintas etc.
	– a absorção pulmonar não é significativa (pouco volátil). – bem absorvido pelo trato gastrointestinal. – concentra-se no fígado, rins e SNC. – biotransformação catalisada pelo sistema *álcool*

Cinética	*desidrogenase*: a) aldeído glicólico (ação da álcool desidrogenase). b) ácido glicólico – *glicolato* (ação da aldeído oxidase) e em menor extenção a glioxal – *oxaldeído*. c) ácido glicólico (também pode ser oriundo do glioxal – *por meio da lactato desidrogenase ou da aldeído oxidase*). d) ácido glioxílico – *glioxilato* (oriundo do glioxal e também da degradação do ácido glicólico). e) ácido oxálico e ácido fórmico (oriundos do ácido glioxílico). – Também há competição com o etanol (diminui a metabolização do etilenoglicol). – excreção renal (25% da dose absorvida é excretada inalterada).
Dinâmica	– é maior em humanos que excretam o oxalato (não continua a excreção até CO_2). – irritante de pele, nariz e garganta. – provoca acidose metabólica (acúmulo de ácido glicólico – lenta metabolização) e precipitação de cristais de oxalato de cálcio (formação de ácido oxálico que diminui os níveis séricos de cálcio). – classificado como provavelmente não carcinogênico.
Intoxicação	– anorexia, vômitos, sonolência, embriaguez, acidose metabólica (hiperventilação, taquicardia e hipertensão), hipocalemia (arritmia, contrações e cãibras), necrose tubular etc. – pode produzir metaemoglobinemia.
Tratamento	Sintomatológico e manutenção das funções vitais (administração de bicarbonato de sódio, sais de cálcio e etanol intravenoso). – fomepizol.
Biomarcador	– não há biomarcador definido.

Outros solventes orgânicos com incidência em toxicologia ocupacional são os clorados, cujos efeitos tóxicos variam conforme o número de átomos de

cloro presentes na molécula (quanto mais cloro, mais tóxicos). Em geral produzindo depressão do SNC, possuindo ações hepato e nefrotóxicas, bem como outras intercorrências específicas como toxicidade sobre o miocárdio (clorofórmio) e potencial carcinogênico (tetracloreto de carbono e tricloroetileno).

b. Metais pesados: ver *Capítulo 4 – Toxicologia ambiental*

c. Agentes metaemoglobinizantes: substâncias que promovem a oxidação de um dos átomos de ferro da hemoglobina (do ferroso – *"Fe+2"* para férrico – *"Fe+3"*) produzindo pigmento chamado *metaemoglobina*.

DICA	
OXIDAÇÃO	PERDA DE ELÉTRONS
REDUÇÃO	GANHO DE ELÉTRONS

I. Característica da metaemoglobina: não se liga ao oxigênio, gás carbônico e monóxido de carbono, mas se liga a fluoreto, cloreto e cianeto.

II. Formação natural: decorrente da ligação da hemoglobina com o oxigênio (ao haver o desprendimento do oxigênio o elétron deslocado para esta ligação volta ao ferro. Contudo, uma pequena parte, cerca de 3%, é mantida como superóxido pelo oxigênio – *ou seja, não volta para o ferro que, então, perde o elétron*, formando a metaemoglobina. Esta metaemoglobina formada é rapidamente reduzida (ganha elétrons) por mecanismos de proteção contra o estresse oxidativo.

III. Mecanismos de oxidação:

1. Oxidação direta: promovida por cloratos, cromatos hexavalentes, sais de cobalto e cobre. Depende da capacidade de penetração da substância e da ausência de oxigênio (e não apenas do poder oxidante

da substância).

2. Oxidação indireta: mais comum (envolve a doação de elétrons do oxigênio do ferro-ferroso à hemoglobina).

IV. Mecanismos de redução da metaemoglobina:

1. Sistema NADH-cit.b5-redutase (diaforase I): intraeritrocitária, ativada quando ocorre oxidação da hemoglobina.
2. Sistema redutase NADPH-dependente (diaforase II): importância desprezível do ponto de vista orgânico. Todavia reduz o azul de metileno, que nesta forma tem afinidade pela metaemoglobina, promovendo a redução não enzimática desta (tratamento terapêutico).
3. Glutationa: protetor indireto. Antioxidante celular.

V. Metaemoglobinemias: quando há concentrações superiores a 1,5% de metaemoglobina:

1. Origem: congênita ou adquirida:

a. Congênita: deficiência de sistemas enzimáticos (ex.: metaemoglobina redutase).

b. Adquirida: por agente químico oxidante (substâncias nitro e amino-aromáticas).

1. Idiopática: decorrente de acidose por desidratação, maior pH instestinal (maior incidência de bactérias gram negativas que formam nitritos – *potentes metaemoglobinizantes*).
2. Ambiental: oriunda de nitratos presentes no ambiente (contaminação com fertilizantes) – *síndrome do bebê azul (cianose)*.

VI. Tipos de metaemoglobinemias

1. Tipo 1: mais comum. Caracterizada apenas por cianose. Ocorre deficiência de *cytb5r* (mutação que reduz a estabilidade da enzima, porém ainda mantém a função). Promove níveis moderados de

metaemoglobina, usualmente bem tolerados.

2. Tipo 2: mutações que causam significativa redução da atividade da *cytb5r* (afeta todas as células que a expressam) – *há comprometimento da função*. Além da cianose, ocasiona disfunções neurológicas graves (paralisia cerebral, prejuízo coognitivo, convulsões, microcefalia etc.).

3. Deficiência de *MHb-redutase*: não é responsável pela metaemoglobinemia endógena. Portadores desta patologia não respondem ao tratamento com azul de metileno.

VII. Síndrome tóxica: cianose refratária à oxigenoterapia (acima de 30% de metaemoglobina).

VIII. Tratamento: oxigenoterapia (desde que não seja síndrome tóxica), transfusão sanguínea, solução de azul de metileno 1% a 1 mg/Kg.

IMPORTANTE 

O azul de metileno promove redução da metaemoglobina à hemoglobina. Ele atua como aceptor de elétrons do NADPH (que se oxida a NADP). Desta forma o azul de metileno é reduzido a *azul de leucometileno – forma incolor*. Por sua vez, este composto formado (azul de leucometileno) cede os elétrons ganhos do NADPH para a metaemoglobina existente e assim se oxida novamente a azul de metileno, enquanto a metaemoglobina (que ganhou os elétrons) é reduzida a hemoglobina.

É o antídoto padrão para tratamento de metaemoglobinemias.

IX. Agentes metaemoglobinizantes:

ANILINA	
Introdução	– líquido oleoso e incolor, ligeiramente solúvel na água e solúvel em solventes orgânicos.
	– empregada na síntese de diversos produtos (pigmentos,

Contaminação	tintas, plásticos, indústria farmacêutica etc.).
Cinética	– bem absorvida. – biotransformada em: a) aminofenóis (hidroxilações do anel formando especialmente o *p*-aminofenol) que, posteriormente, são conjugados. b) fenilhidroxilamina (N-oxidação) que é captada pelos eritrócitos e oxidada a nitrosobenzeno. – excreção renal.
Dinâmica	– toxicidade decorrente da formação de fenilhidroxilamina e nitrosobenzeno que implica a formação de metaemoglobina.
Biomarcador	p-aminofenol (urina). metaemoglobina (sangue).

NITROBENZENO	
Introdução	– líquido oleoso, incolor a amarelado.
Contaminação	– largamente empregado na produção de ésteres, celulose, medicamentos etc.
Cinética	– boa absorção. – biotransformado por hidroxilação aromática direta, gerando nitrofenóis que, em seguida, são reduzidos à anilina e posterior geração de aminofenóis e fenilhidroxilamina (que é captada pelos eritrócitos, formando nitrosobenzeno). – excreção urinária.
Dinâmica	– a mesma na anilina.
Biomarcador	– p-nitrofenol (urina). – metaemoglobina (sangue).

Outros compostos metaemoglobinizantes são: dimetilanilina, dinitrobenzeno, dinitrotolueno, trinitrotolueno, MBOCA – *derivado*

cloroanilínico etc.

CAPÍTULO 6 Toxicologia social

1. Definição: área da toxicologia que estuda os efeitos decorrentes do uso não médico e não terapêutico de fármacos e drogas (lícitas ou ilícitas), e cujo emprego provoca danos ao indivíduo e à sociedade.

2. Classificação: usualmente se generaliza a toxicologia social como o estudo das drogas que causam dependência (para dependência ver drogas que causam transtorno da percepção – *Parte I – Farmacologia geral*) e que podem promover tolerância (ver *Parte III – Farmacodinâmica*). Atualmente outro grupo de substâncias que faz parte dos estudos da toxicologia social é o dos agentes dopantes.

a. Fármacos que causam dependência (ver *Parte I – Farmacologia geral*):

I. Opiáceos (morfina, heroína etc.).

II. Estimulantes (anfetaminas, cocaína etc.).

III. Depressores (barbitúricos, benzodiazepínicos, etanol, inalantes etc.).

IV. Tabaco (nicotina).

V. Canabinoides (THC).

VI. Alucinógenos (LSD, PCP, GHB, Derivados anfetamínicos, Pscilocibina, Mescalina etc.).

b. Agentes de dopagem.

3. Fármacos que causam dependência:

OBSERVAÇÃO IMPORTANTE

Neste tópico serão abordadas as drogas **proscritas** (heroína, cocaína, THC e alucinógenos), bem como os inalantes e a nicotina.

Outras drogas também abordadas pela Toxicologia Social (lícitas – controladas ou não) são estudadas na Parte *V – Drogas que atuam no Sistema Nervoso Central*.

HEROÍNA
– depressor do SNC (opioide). – droga semissintética, obtida da diacetilação da morfina (com anidrido acético). – introduzida no mercado como substituto da morfina. – usualmente administrada por via intravenosa, mas também pelas vias intranasal e inalatória.
– muito lipossolúvel (a diacetilação aumenta a solubilidade) e, portanto, bem absorvida e com rápida ação cerebral. – pico de concentração sanguínea de 2 a 5 minutos (pulmonar) e T1/2 curto. – biotransformada em 6-monoacetilmorfina (1%), morfina (42%) e morfina conjugada (38%). – a excreção de heroína inalterada é da ordem de 0,1%.
– ação do tipo opioide (ver *Parte V – Drogas que atuam no SNC)*. – provoca forte dependência e abstinência (tratados com clorpromazina e elixir paregórico), podendo durar mais de 7 semanas.
– intoxicação pode causar depressão respiratória (hipóxia – aumenta a permeabilidade capilar ocasionando extravasamento do fluido que gera edema pulmonar). – outros mecanismos tóxicos ainda incertos.

COCAÍNA
– estimulante do SNC (psicoestimulante). – alcaloide tropânico presente nas folhas de vegetais do gênero *Erythroxilum* (teor aproximado de 1%). – as folhas são usualmente mascadas por populações andinas (cerca de 5000 anos). – a cocaína e suas formas de apresentação são obtidas ilicitamente por meio do refino de cocaína (*ver esquema abaixo*) cujas etapas iniciais de extração do alcaloide tendem a ocorrer nos países ditos produtores, em especial: Bolívia, Colômbia e Peru.

– proibida nos EUA em 1914 (*Harrison Act*).
– as formas mais comuns de administração são: nasal, intravenosa e pulmonar (*crack*).

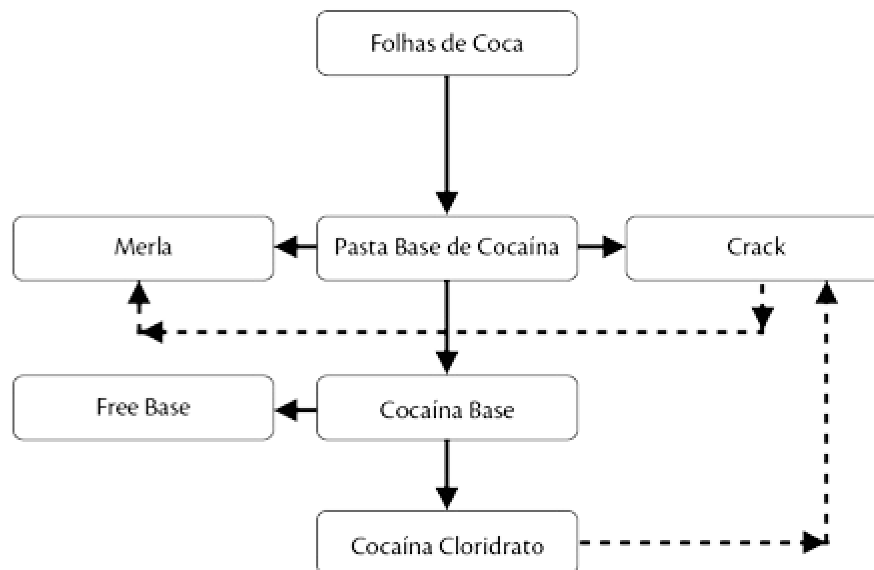
– administração intravenosa: rápida e intensa. Somente para forma de cocaína ionizada (sal). Ex.: cloridrato de cocaína.
– administração pulmonar: padrão farmacocinético semelhante à intravenosa. Contudo a eficiência depende da temperatura (PF cocaína base é de 96/98°C), recipiente, condensação, teor e experiência do usuário.
– administração intranasal: absorção pela membrana da nasofaringe (mais lenta em decorrência da vasoconstrição local provocada pela cocaína – pode provocar necrose do septo nasal). Efeitos duram em torno de 30 minutos e também dependem da experiência do usuário (ex.: evitar a deglutição).
– administração oral: pico de concentração em torno de 45 a 90 minutos (forma sal no pH ácido do estômago e retarda a absorção, além do metabolismo de 1ª passagem).

– distribuição: cerca de 65% encontram-se na forma livre no plasma. O restante fica majoritariamente ligado à alfa-1 glicoproteína ácida.
– Vd em torno de 2 l/Kg, podendo se acumular no fígado, cérebro e cabelo.
– biodisponibilidade em torno de 70% (inalatória – perde um pouco com a pirólise) e 60-80% (I.N).
– principais metabólitos: norcocaína (2-6%), cocaína inalterada (10%), Benzoil ecgonina (30-45%) e éster de metilecgonina (30-50%) – *ver esquema das reações*.
– metilecgonidina (indicador de pirólise de cocaína – *crack*) – tem atividade colinérgica e pode acarretar problemas respiratórios.
– cocaetileno (indicador de uso concomitante com etanol) – tem atividade e maior T1/2 (130-160 minutos – prolonga os efeitos).
– maior parte dos metabólitos, além da cocaína inalterada, é excretada na urina (em até 16 horas a excreção é total).

– atua bloqueando a recaptação de dopamina (se liga aos sítios de recaptação) permitindo o acúmulo do neurotansmissor e potencializando a ligação aos receptores D1 e D2.
– pode haver autorregulação em razão do acúmulo de DA – *efeito rebote* que pode acarretar em problemas psiquiátricos.
– causa dependência e abstinência (porém sem os sinais clássicos da *síndrome de abstinência* provocada por depressores).

– pode provocar tolerância leve decorrente de uso crônico e em especial aos efeitos cardiovasculares.
– provoca tolerância reversa.

– intoxicação aguda: psicose, convulsão, arritmias, disfunção respiratóra e infarto.
– intoxicação crônica: distúrbios psiquiátricos (alteração de humor, hiperatividade, redução do medo, pânico etc.), distúrbios respiratórios (rinite, sinusite, bronquite, granulomas, broncoespasmo, dispneia, tosse – *pulmões de crack*), distúrbios cardiovasculares (hipertensão, taquicardia) e distúrbios hepáticos (necrose tecidual provocada por metabólitos).
– tratamento é sintomático, usualmente com diazepam e a desintoxicação pode ser feita com carvão ativo ou permanganato de potássio.



IMPORTANTE 

As expressões contidas nos balões referem-se a formas de apresentação da cocaína. A existência de tão variadas formas decorre da "exigência" do mercado consumidor (poder aquisitivo, usos e costumes, apelo midiático etc.). Portanto, o "fluxo do refino" pode seguir em várias direções (da cocaína base para o cloridrato e vice-versa), não sendo tão rigoroso quanto algumas literaturas

equivocadamente pressupõem.

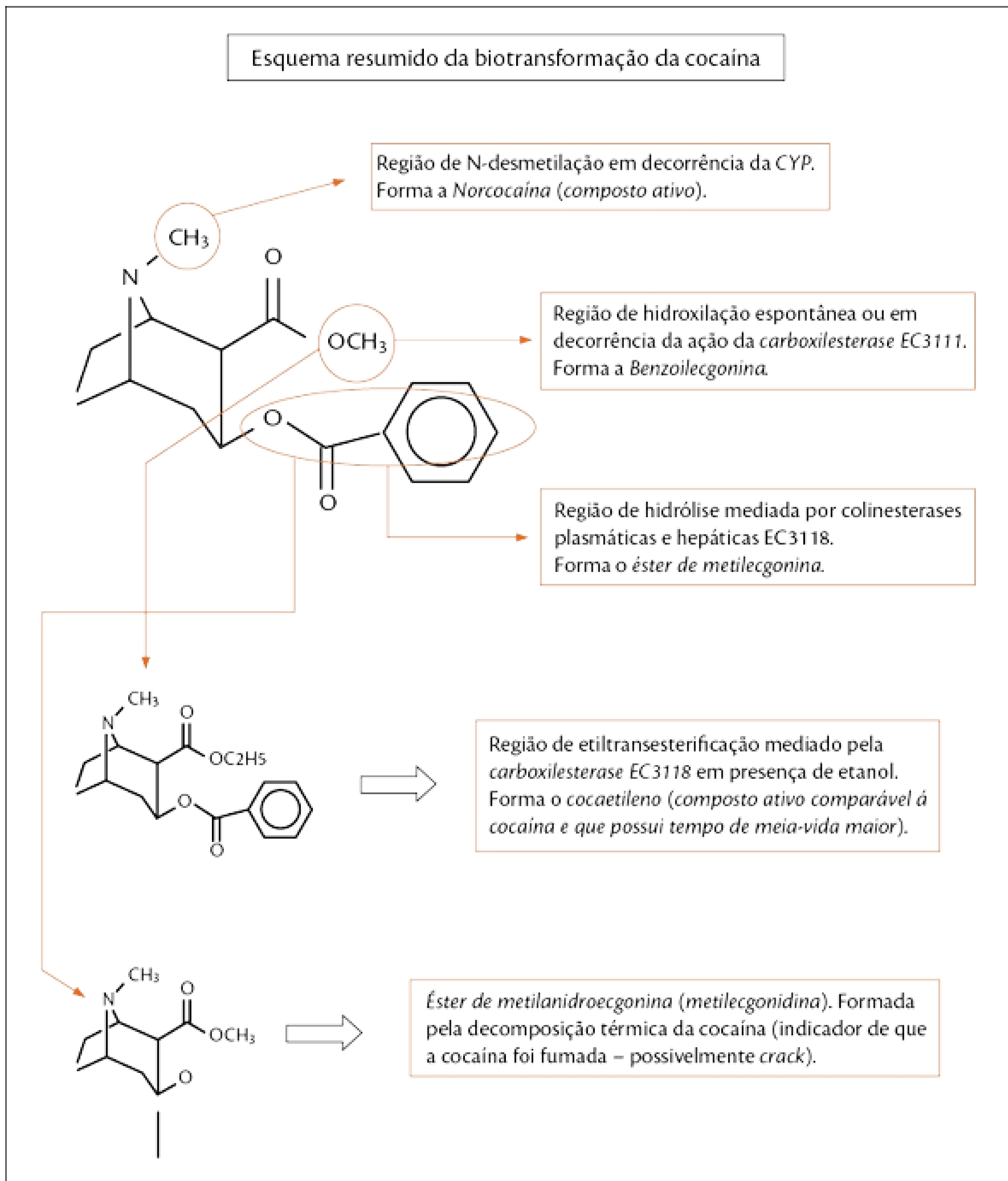
À exceção das folhas de coca e do *cloridrato de cocaína*, **todas as demais formas de apresentação se referem à cocaína base livre**.

Todas as formas de apresentação da cocaína podem ser ingeridas por via oral ou aspiradas por via intranasal.

As formas de base livre são também mais propensas ao uso por inalação (fumadas), pois o ponto de fusão desta forma é de aproximadamente 96°C. Já a forma de cloridrato, não obstante também possa ser fumada, tem PF acima de 190°C, o que diminui a porção absorvível. Todavia o cloridrato é a **única forma de apresentação que pode ser empregada por via intravenosa (solúvel no sangue)**.

Ao contrário do que usualmente se divulga, o *CRACK* **não é subproduto da cocaína.** Trata-se, na verdade, da própria cocaína, porém em um tipo específico de apresentação (*pedras*, que são fumadas). O perigo do *crack* reside nas particularidades sociais e farmacocinéticas de seu emprego que propiciam maior uso da cocaína (barato, fácil de encontrar e de efeitos rápidos, estimulando novas doses).

O *OXI*, amplamente divulgado na mídia, não apresentou padrões característicos reprodutíveis quando submetido a análises químicas criteriosas. Portanto, **não se trata de uma nova forma de apresentação**, mas sim de cocaína com graus variados de impurezas. Desta forma o prejuízo do suposto *"oxi"* é o mesmo da cocaína e dependerá de fatores como pureza e forma de uso.



THC

– droga perturbadora do SNC (age sobre a percepção).
– obtido da *Cannabis sativa*, substância proibida mais cultivada e traficada do mundo.
– originária da Ásia, é conhecida a mais de 5.000 anos.

– principal canabinoide ativo é o *tetrahidrocanabinol – THC*.

– a principal fonte de THC são as inflorescências da planta fêmea, porém é encontrado em menor proporção em todas as partes do vegetal (segundo alguns autores nas raízes e nas sementes não seriam encontrados).

– na planta encontra-se na forma carboxilada, precisando ser descarboxilados para se tornar ativo (secagem e pirólise).

– O THC, no entanto, é termossensível, sendo degradado em canabidiol e canabinol (praticamente nenhum efeito ativo).

– existem diversas formas de apresentação para emprego dos canabinoides (erva comum, *skunk*, haxixe e óleo de haxixe).

O emprego pode ser inalatório (fumado) – efeitos rápidos. Detectável no plasma em questões de segundos e com pico plasmático em minutos. Por esta via a biodisponibilidade é de no máximo 25% (perda do THC na pirólise) e a intensidade dos efeitos depende da experiência do usuário.

– a via oral possui absorção lenta e irregular com pico de concentração em até 2 horas e baixa biodisponibilidade (Max. 15%) em razão da intensa biotransformação hepática que os canabinoides sofrem, além da degradação ocorrida no estômago. Ação leva até 60 minutos para iniciar com efeitos máximos em cerca de 3 horas.

O THC é altamente lipossolúvel e por esta razão encontra-se quase que totalmente ligado a proteínas plasmáticas. São distribuídos ao cérebro onde sofrem redistribuição, podendo depositar-se no tecido adiposo.

– amplamente biotransformado no fígado (CYP 450) gerando vários metabólitos (a excreção de THC inalterado é desprezível) – *ver esquema*.

– 70% da dose total são excretados em 72 horas (renal e fecal – *recirculação entero-hepática dos produtos de biotransformação torna a excreção mais lenta*), podendo ser detectados em até 4 dias (ou até 30 para fumantes frequentes).

– o THC atua em receptores canabinoides CB1 e CB2 (há, portanto, canabinoides endógenos – *endocanabinoides*) – *sistema endocanabinoide*.

– agonista sintético: *anandamida*.

– os receptores canabinoides são metabotrópicos e acoplados à proteína G que atua inibindo a adenilcilcase (Gi).

– CB1 (localizado no SNC e SNP: gânglios basais, cerebelo, hipocampo, córtex e NAc. também encontrados nos circuitos da dor, na medula espinhal e em terminações periféricas – *propriedades analgésicas*) – modulam canais de cálcio voltagem-dependentes promovendo a diminuição ou inibição de

neutrotransmissores. Abrem canais de potássio e diminuem a transmissão nervosa.
– CB2 (localizados no SNP) associados à modulação do sistema imune e hematopoiese – *ação imunossupressora*.
– provoca dependência, mas pouco se sabe sobre o mecanismo exato (possível atuação sobre o sistema opioide localizado no NAc, elevando as concentrações de dopamina).
– pode induzir tolerância farmacodinâmica aos receptores CB1.

– efeitos subjeticos variáveis e dependentes da personalidade: euforia, sonolência, perda da discriminação espaço e tempo, incoordenação motora, prejuízo da memória recente, déficit intelectual e cognitivo, diminuição da percepção sensorial, hiperemia das conjuntivas, elevação do apetite, secura da boca etc.
– doses elevadas podem induzir a psicose tóxica (normalmente em altas doses por via oral – *ainda em estudos*).
– efeitos crônicos sobre sistema pulmonar (diminuição do número de bronquiolos, carcinogenicidade), sistema cardiovascular (elevação da saturação de carboxiemoglobina, elevação da velocidade dos batimentos exigindo maior aporte de oxigênio – *problemas para-anginosos*), sistema imune (diminuição), além de riscos de desenvolvimento de sintomas psicóticos.

IMPORTANTE

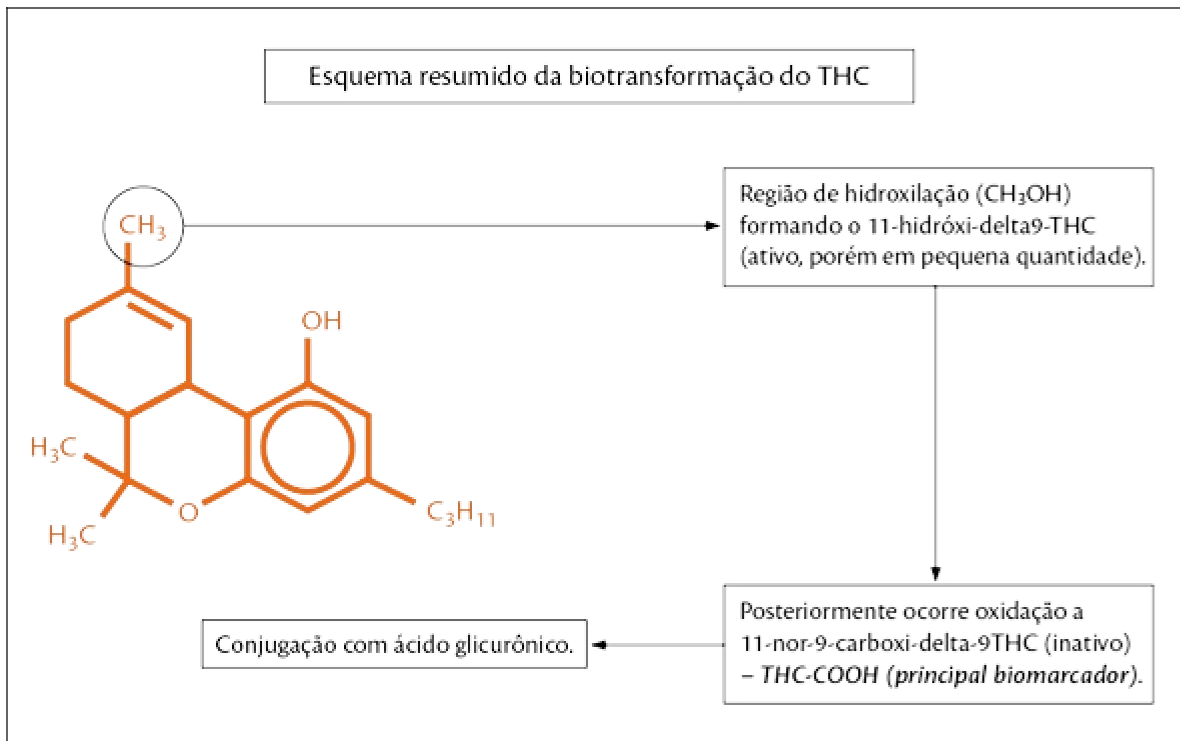


As plantações ilícitas de maconha (normalmente localizadas na região chamada polígono da maconha: Bahia e Pernambuco, bem como no Maranhão/Pará) costumam manter o prazo de 120 dias entre a plantação (em sementeiras) até a colheita da erva.

Skunk é uma forma de apresentação da maconha, usualmente mais potente (com mais THC), decorrente de melhores condições de plantio e não necessariamente oriunda de engenharia genética (embora não seja algo a ser descartado). O excesso de inflorescências (ricas em THC) exala um odor forte e, muitas vezes, desagradável (origem do nome *skunk – gambá em inglês*).

Haxixe é uma forma de apresentação oriunda da extração do óleo da maconha (rico em THC). É comercializado misturado a resinas (usualmente sob a forma de pequenas esferas).

Óleo de haxixe é o óleo "puro" da *cannabis*, já bastante rico em THC, esta concentração pode ficar ainda maior caso sejam empregadas técnicas de purificação adequadas.



<table>
<tr><th colspan="2">ALUCINÓGENOS
(Ag. Psicodélicos)</th></tr>
<tr><td colspan="2">A alucinação pode ser causada por três classes de substâncias:
a) substâncias que provocam alucinações em altas doses por ruptura dos tecidos nervosos (ex.: etanol, metais, hidrocarbonetos etc.).
b) substâncias delirantes. Ex.: anticolinérgicos (elevam a concentração de dopamina, induzindo a quadro psicótico semelhante à esquizofrenia).
c) substâncias alucinógenas.</td></tr>
<tr><td colspan="2">– As substâncias alucinógenas são classificadas como perturbadoras do SNC.
– promoção de sensações e percepções experimentadas na ausência de efeitos externos desencadeantes (diferença para o THC) – Erro mental (percepções elaboradas pela mente e projetadas como se a sensação houvesse sido provocada).
– inicialmente eram substâncias naturais empregadas em rituais religiosos.
– atualmente amplificou-se o objetivo por questões pessoais, culminando com a produção de derivados semissintéticos e sintéticos (designers drugs).</td></tr>
<tr><td></td><td>Indoletilamina: estrutura química composta pelo núcleo indólico e estruturalmente semelhante à</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="2">– classificados conforme a estrutura química</td><td>serotonina:
– LSD.
– Psilocibina.</td></tr>
<tr><td>Fenetilamina: estrutura química derivada da beta-fenetilamina e estruturalmente semelhantes à norepinefrina:
– Mescalina.</td></tr>
<tr><td colspan="2">– o mecanismo de ação ainda não está totalmente claro. Acredita-se que atuem sobre a transmissão serotoninérgica:
– 5-HT2 (maior afinidade).
– 5-HT1a e 5-HT1b (menor afinidade, possivelmente ligado a efeitos secundários).</td></tr>
<tr><td colspan="2">– não causam compulsão nem abstinência. No entanto podem produzir transtorno da percepção pós-alucinógena (Flashback) – episódios de curta duração que repetem sintomas de alucinação anteriores, mesmo sem emprego de nova dose.
– os efeitos alucinógenos são, na maioria das vezes, imprevisíveis. Podem levar a bad trips – perda de controle, alucinação aterrorizante, medo, suor, palpitação etc.</td></tr>
<tr><td colspan="2">As substâncias alucinógenas são divididas em:
a) LSD.
b) Derivados anfetamínicos (STP, MDMA, DOB, Mefedrona etc.).
c) alucinógenos secundários (anticolinérgicos, PCP, Cetamina, GHB etc.).
d) Naturais:
d.1) derivados de plantas (DMT, Mescalina etc.).
d.2) cogumelos (psilocibina etc.).</td></tr>
</table>

LSD
– Dietilamida do ácido lisérgico (produto natural produzido pelo *C. purpúrea*). – Semissintético (produzido em 1938 por A. Hoffmann). É o protótipo dos alucinógenos. – Potente. Capaz de causar alucinação com doses de 20 a 500 mcg. – utilização sublingual (diretamente como gotas ou, mais comumente, como *micropontos* – selos impregnados com a droga).

– efeitos se iniciam em até 45 minutos, podendo durar por cerca de 6 horas (pico entre 2 e 4 horas). – inicialmente promove latência e modificações físicas (suor, frio, dor de cabeça, midríase etc.). A estes seguem efeitos intermediários (medo e angústia), síndrome psiquicoafetiva, modificação de tempo de espaço, alteração das sensações corporais e alucinações (especialmente visuais).

DERIVADOS ANFETAMÍNICOS	
– anfetaminas com anel substituído e sem uso clínico (proscritas) e, portanto, integralmente obtidas em laboratórios clandestinos. – usualmente são pós, comercializados como comprimidos e administrados por via oral. – existem diversos tipos de derivados anfetamínicos. A diferença entre eles encontra-se na velocidade e duração da ação, potência e modificações do ânimo.	
MDMA (*ecstasy*)	– semissintético (derivado do produto natural safrol). – surgiu em 1914, como supressor de apetite. Pouca importância até a década de 70 quando passou a integrar algumas terapias de psicanálise (iniciadas por *Shulgin e Nichols*). Retirada de mercado, popularizou-se em festas RAVE, principalmente na Europa e atualmente espalhada pelo mundo. – Dose empregada: 100 a 300 mg/noite (mas causam tolerância e esse valor pode subir incrivelmente) – os comprimidos usualmente possuem *chancelas* (imagens estampadas) que contribuem para intensificação do uso (*"simpáticos"*), bem como na indicação eventual de potência/qualidade (marcam a droga e o fornecedor). – absorção no sistema gastrointestinal, com pico de concentração em 2 horas. Biotransformados pelo sistema CYP, formando MDA como principal produto de biotransformação. – eliminado em cerca de 8 horas. – estruturalmente semelhante às catecolaminas, o MDMA é uma mistura racêmica, em cujo isômero (+)MDMA é o mais potente. Atua elevando a concentração na fenda sináptica (aumento da liberação de serotonina, inibição da recaptação e interferência na síntese). – promove euforia, bem-estar, alteração da percepção sensorial e melhora da sociabilidade (*entactogênico*).

	– a intoxicação é caracterizada por alterações do sistema termorregulador, provocando hipertermia, desidratação, distúrbios cardiovasculares, danos hepáticos e renais. – existem outros derivados que podem estar presentes nos comprimidos de *ecstasy* como o MDA, MMDA, MDEA etc. que, em princípio, possuem a mesma ideia geral de ação, variando, sobretudo, em termos de potência.
DOB	– sintética (por *A. Shulgin*) – *bromoanfetamina / brolanfetamina*. – agonista de receptores 5-HT2, produzindo efeitos alucinógenos intensos e duradouros. – as doses para administração são pequenas (de 0,75 a 2 mg), razão pela qual foram batizadas de *cápsula do vento* (em uma alusão às cápsulas gelatinosas praticamente vazias que o continham). – possui baixo IT o que é um grande fator de risco, sobretudo pelo fato de que os efeitos levam até 3 horas para se instalar (dando a impressão de que a dose não teria sido suficiente – leva a novas administrações – *overdose*). – os efeitos podem durar por até 24 horas.
Mefedrona	– sintética. Também conhecida como *"miau-miau"*. – efeitos esperados em um derivado anfetamínico com potencial alucinógeno, porém é extremamente potente. – recentemene incluída nas resoluções da diretoria colegiada da Anvisa no rol das substâncias proscritas.

MCPP
– sintética. – derivado da piperazina. – ação anti-helmíntica e com potencial de perturbação do SNC. – Utilizado como substituinte do MDMA em comprimidos de *Ecstasy*. – é proibido no Brasil.

ALUCINÓGENOS SECUNDÁRIOS

Anticolinérgicos	– antagonistas de ACh. Elevam concentração de dopamina e promovem ações simpatomiméticas. – Ex.: ciclopentolato e triexafenidil.
PCP	– *Peace pill* (pó de anjo). Fenciclidina. – inicialmente empregada como anestésico, possui aplicação indevida por várias vias, sendo a mais comum a inalatória. – dose usual 50 mcg/Kg. – efeitos (via inalatória) se iniciam em minutos com pico de concentração em 30 minutos. Duração aproximada de 6 horas. – causa fala pastosa, perda da coordenação, alucinações auditivas e visuais (distorção das imagens).
Cetamina	– *Especial K.* – anestésico derivado do PCP. – é dissociativo (perda sensorial marcante com amnésia e paralisia, mas sem alteração da consciência) – *sensação de sair do corpo*.
GHB	– *ecstasy líquido*. – empregado como anestésico e em fisioculturismo. – é muito ligado à violência sexual e roubo. – biotransformado em gamabutirolactona (GBL) e butanodiol (1,4BD). – em doses subanestésicas eleva a DA. – é potente e tem baixo IT. – efeitos duram até 5 horas. – usualmente ingerido com bebidas alcoólicas.

ALUCINÓGENOS NATURAIS			
	Banisteriopsis caapi	– possui beta-carbolinas (harmina e harmalina) que são inibidores de monoaminoxidases (IMAO).	Usualmente formam a beberragem (*ayahuasca*) empregada no santo D'aime, Barquinha e União do Vegetal

Plantas	*Psicotria viridis*	– possui *dimetiltrip-tamina* (DMT)	– a harmina e a harmalina potencializam a ação do DMT (alucinógeno).
	Mimosa hostilis (Jurema)	– possui DMT.	
	Lophophora williamsii (cacto peyote)	– possui MESCALINA. – utilizado em rituais religiosos no México e EUA. – provoca alucinações visuais (cores e desenhos).	
	Noz-moscada	– possui MIRISTICINA. – biotransformada em derivados anfetamínicos.	
	Ipomea violácea (*morning glory*)	– possui ERGINA. – semelhante ao LSD e pode servir de precursor para síntese deste.	
	Datura (trombeteira)	– possui alcaloides tropânicos anticolinérgicos HIOSCIAMINA e ESCOPOLAMINA.	
Cogumelos	– *Pscilocibe mexicana*	– possui PSILOCIBINA e PSILOCINA.	

INALANTES
– substâncias químicas que são inaladas (absorção pulmonar dos vapores) tanto pela boca (*huffing*) quanto pelo nariz (*sniffing*) e sem depender de queima ou aquecimento. – são substâncias bastante populares em função da quantidade e facilidade de acesso, já que compõem diversos produtos industriais (colas, thinner, fluidos de isqueiro etc.)

Categorias (de acordo com a forma como são encontrados nos produtos que os contêm)	Solventes voláteis	– líquidos que vaporizam a temperatura ambiente. – mistura de compostos.
	Aerossóis	– gás liquefeito (pressurizado).
	Gases	– gases propriamente ditos (e contidos como tal).
	Nitritos orgânicos voláteis	– vasodilatadores que intensificam o desempenho sexual e o prazer.
– a busca pelo inalante envolve aqueles com maior concentração, baixo custo, fácil aquisição e uso. Tradicionalmente o mais empregado é, portanto, a *cola de sapateiro* (tolueno) – *influência social*.		
outros inalantes empregados	– lança-perfume (cloreto de etila). – cheirinho da loló (clorofórmio e éter e eventualmente etanol).	
– a maior incidência ocorre entre os jovens, especialmente com pré-adolescentes e adolescentes.		
– a ação aguda dos inalantes é tida como semelhante ao das drogas depressoras (barbitúricos, benzodiazepínicos e etanol) – *envolvimento GABAérgico e, semelhantemente a estas drogas, elevação da dopamina no NAc*. – os solventes orgânicos têm sido associados à dissolução das *bainhas de mielina* e lesão em neurônios – *incoordenação motora, alucinações, visão borrada* e *prejuízo da memória* (no caso do hexano a interação de um produto de biotransformação – 2,5-hexanodiona – com as bainhas de mielina é a principal causa da desmielinização). – nitritos podem causar anemia hemolítica e interagir com compostos endógenos formando substâncias carcinogênicas (nitrosaminas). – intoxicação aguda: fase excitatória (semelhante ao etanol) com algumas manifestações alucinógenas (normalmente visuais) seguidas de depressão do SNC. Pode haver sérios danos ao miocárdio (estabilização da membrana à despolarização – bloqueio dos impulsos elétricos, sensibilização do miocárdio a ação da NE, inibição vagal – resfriamento da laringe).		

– a morte pelo uso de inalantes pode decorrer de anóxia (provoca inconsciência possibilitando o desmaio com utensílios à boca), asfixia (obstrução das vias pelo vômito), asfixia por oclusão (rápido resfriamento das vias pela ação dos gases frios – queimaduras na laringe provocando espasmos e edemas) e traumatismos (acidentes em função da ataxia provocada).

– intoxicação crônica causa danos ao SNC (destruição das fibras nervosas e neuropatia periférica), sistema cardiovascular (edema, fibrose, falência), sistema hepático (hepatomegalia e cirrose), sistema renal (acidose tubular, cálculo, proteinúria etc.), sistema pulmonar (edema e enfisema), sistema hematopoiético (supressão da medula óssea e discrasias sanguíneas).

– podem provocar dependência, tolerância e, eventualmente, abstinência.

– o tratamento é, sobretudo, preventivo e consiste em orientações, advertências nos rótulos, adição de substâncias de odor desagradável e controle e proibições legais.

EXEMPLOS DE PRODUTOS COMERCIAIS CONTENDO INALANTES

Cheirinho da loló, lança-perfume, corretivos, esmaltes, colas e adesivos, fluidos de isqueiro etc.

EXEMPLOS DE INALANTES

Etanol, éter etílico, clorofórmio, cloreto de etila, diclorometano, acetato de etila, acetato de amila, acetona, metiletilcetona, tolueno, hexano, ciclohexano, hidrocarbonetos, isopropanol, óxido nitroso, nitrato de isoamila, nitrato de isobutila, nitrato de butila etc.

TABACO

– Grave problema de saúde pública que se estende para outras esferas como queimadas, diminuição da produtividade de trabalhadores, acidentes etc.

– o tabaco é uma planta (solanácea) conhecida como *Nicotina tabacum* e seu princípio ativo é a nicotina.

– a fumaça do cigarro é resultado da combustão incompleta do tabaco (pirólise – *fracionamento em pequenas moléculas em função da temperatura*, pirossíntese – *recombinação dos elementos fracionados na pirólise* e destilação – *separação de substâncias pelo calor. Ex.: nicotina*).

– fase gasosa (gases e vapores da pirólise e pirossíntese – *monóxido de carbono, amônia, aldeídos etc.).*

<table>
<tr><td colspan="2">– fase particulada (aerossol contendo substâncias dispersas – alcatrão, nicotina e água).
– os fumantes são classificados em ocasional (um a dois cigarros por dia), regular (menos de 10 cigarros por dia sem sentir necessidade de aumentar as quantidades), dependente (mais de 20 cigarros por dia).</td></tr>
<tr><td>NICOTINA</td><td>– ingrediente mais ativo da fumaça do tabaco.
– rapidamente absorvida pelos alvéolos pulmonares (cigarro – ácido) e na mucosa bucal (charuto e cachimbo – alcalinos).
– biotransformação hepática produzindo a cotinina (parâmetro para avaliação do consumo).
– parte da nicotina é excretada inalterada. Dependente do pH (alcalino – excreção menor que 10% / ácido excreção superior a 25%).</td></tr>
<tr><td colspan="2">– o consumo de tabaco é fator etiológico para uma série de doenças (isquemia cardíaca, câncer de pulmão, bronquite e enfisema).
– as substâncias relacionadas a tais efeitos nocivos são: nicotina, monóxido de carbono, substâncias irritantes da mucosa e compostos cancerígenos (oriundos do alcatrão).</td></tr>
<tr><td>Sistema cardiovascular</td><td>– nicotina: ação simpatomimética.
– monóxido de carbono: reduz a disponibilidade de oxigênio – isquemia.
Há sinergismo entre estes dois elementos que influencia a agregação plaquetária e a trombose.</td></tr>
<tr><td>Sistema respiratório</td><td>– substâncias irritantes: geram bronquite, pois inibem os movimentos ciliares do epitélio brônquico. Provocam acúmulo de secreções e bactérias.
A inflamação e o aumento da secreção dificultam a saída do ar (expiração) levando à dilatação dos alvéolos que causa o rompimento provocando o enfisema.</td></tr>
<tr><td>Câncer</td><td>– Alcatrão (sobretudo o benzopireno).</td></tr>
<tr><td colspan="2">– pode ocorrer tolerância farmacodinâmica para alguns efeitos da nicotina (tonturas, náuseas etc.).
– pode ocorrer dependência à nicotina (não se sabe ainda a real atuação com efeitos subjetivos, pois estes são em menor intensidade. Há uma ação estimulante</td></tr>
</table>

do SNC com possível liberação de DA no NAc).
– abstinência: insônia, irritabilidade, fadiga, ganho de peso, hipotensão etc.
– a dispersão da fumaça pode atuar ativamente nas pessoas que circundam o ambiente (fumante passivo).

4. Agentes de dopagem: substâncias químicas e/ou métodos utilizados na tentativa de melhorar o desempenho em atividades físicas e mentais (*doping coognitivo*), não sedo, portanto, restrito unicamente ao aspecto esportivo (embora este, em razão da crescente mercantilização, seja o principal foco).

   a. Razões para o *doping*: treinamentos intensos sem tempo para recuperação, estresse, condições ambientais desfavoráveis, limites naturais ao desempenho etc.

CLASSIFICAÇÃO DOS AGENTES DE DOPAGEM (agência mundial antidopagem) Pode haver exceção a algumas vias de exposição		
Substâncias proibidas		
Agentes anabólicos	Esteroides anabólicos androgênicos	– início da década de 50. – testosterona, boldenona, nadrolona, estanozolol etc. – elevação de massa muscular e força. – causam doenças cardiovasculares, problemas hepáticos, acne, infertilidade, perda de libido, virilização etc.
	Outros agentes anabólicos	– não apresentam estrutura química ou mecanismo de ação típico dos esteroides. – clenbuterol, tibolona, zeranol, zilpaterol.
		– sintetizada pelos rins. – regula a velocidade de síntese de

Hormônios e outras substâncias relacionadas	Eritropoietina	eritrócitos e empregada no tratamento da anemia. – no *doping* o objetivo é aumentar o transporte de oxigênio pelo sangue, melhorando o desempenho e a resistência. – a elevação do hematócrito pode causar encefalopatia, distensão vascular e hipóxia.
	Hormônio do Crescimento, fator de crescimento tipo insulina	– o GH está entre as substâncias mais procuradas. – o GH puro é de difícil obtenção (busca por drogas que estimulem a produção endógena como GHB, propanolol, clonidina etc.). – estimula a liberação de fator de crescimento tipo insulina (IGF-I) – inicia a hipertrofia e repara o dano muscular.
	Gonadotrofinas (apenas para homens)	– glicoproteínas produzida durante a gravidez. – estimula a produção de testosterona, epitestosterona e eritropoietina. – provoca ginecomastia em homens.
	Insulina	– estimula a glicogênese e síntese proteica. – pode causar hipoglicemia letal. – permitdo somente para diabéticos insulino dependentes (conforme informação médica).
	Corticotrofinas (ACTH)	– aumenta o nível de corticosteroides sanguíneos. – pode reduzir a síntese proteica.
Agonistas beta-	– utilizados no tratamento da asma. – melhora o fluxo de oxigênio, diminuindo a fadiga muscular	

<table>
<tr><td>2</td><td colspan="2">e aumentando a resistência (doses maiores que as inaladas. Portanto o uso em spray para asmáticos é permitido).</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Agentes com atividade antiestrogênica</td><td>Inibidores de aromatase</td><td>– ação antiestrogênica, empregados na prevenção e tratamento de tipos de câncer como o de mama.
– a inibição da aromatase aumenta a produção de testosterona.
– anastrazol, formestano etc.</td></tr>
<tr><td>Moduladores seletivos de receptores estrogênicos (MSRE)</td><td>– agonistas e antagonistas de receptores estrogênicos (por isso são seletivos).
– bloqueiam o feedback negativo responsável pela diminuição da testosterona.</td></tr>
<tr><td>Outras substâncias antiestrogênicas</td><td>– aumentam a testosterona por outras vias.
– clomifeno.</td></tr>
<tr><td>Diuréticos e outros agentes mascarantes</td><td colspan="2">– utilizados no tratamento da hipertensão, insuficiência cardíaca e renal, cirrose etc.
– aumentam o fluxo urinário, reduzem o peso corpóreo e impedem a retenção de água pelo organismo (que acomete os usuários de anabolizantes).
– altera a concentração urinária de outras drogas, evitando a detecção.
– outras substâncias que interferem na cinética das drogas como probenecide, inibidores de redutases etc. também são proibidos.</td></tr>
<tr><td>Estimulantes</td><td colspan="2">– anfetaminas, efedrina, cocaína etc.</td></tr>
<tr><td>Narcóticos</td><td colspan="2">– morfina e análogos.
– tratamento da dor, melhorando o desempenho.</td></tr>
<tr><td>Canabinoides</td><td colspan="2">– melhora o desempenho de forma indireta (redução da ansiedade, por exemplo).</td></tr>
</table>

Glicocorticoides	– anti-inflamatórios e analgésicos.	
Substâncias proibidas em determinados esportes		
Etanol	– normalmente diminui o desempenho, mas pode ser "útil" em provas de tiro, arco e flexa etc. – diminuem o tremor muscular.	
Bloqueadores Beta-adrenérgicos	– utilizados no tratamento de doenças cardiovasculares. – reduzem o tremor muscular (modalidades de precisão e exatidão).	
Métodos específicos		
Transportadores de oxigênio	Dopagem sanguínea	– elevação do número de eritrócitos. – pode provocar trombose, flebite, septicemia etc.
	Transportadores artificiais de oxigênio	– hemoglobina microencapsulada e outros.
Manipulações químicas e físicas	– alteração das amostras.	
Dopagem genética	– inserção de material genético nas células somáticas objetivando a produção de um efeito terapêutico. – Ex.: genes responsáveis pela síntese de GH, IFG-I.	

b. Técnicas de análise: identificação do fármaco (inalterado) e de seus produtos de biotransformação em amostra biológica fornecida pelo atleta (usualmente urina, mas também pode ser sangue, saliva, cabelo etc.). A análise não é quantitativa (sofreria diversas influências) e o resultado é obtido mediante comparação com valores de referência e apontado como: *normal* ou *anormal*.

I. *Triagem*: eliminam os resultados negativos – *deve ser rápida, específica,*

sensível, fácil execução, baixo custo e abranger o maior número de substâncias de interesse. Pode ser aplicado um conjunto de exames. As técnicas mais comuns são as cromatográficas e os imunoensaios.

II. *Confirmação*: emprego de técnicas cujos resultados sejam inequívocos. Aplicação de metodologia de *massas* acoplada à cromatografia (gasosa ou líquida). Também pode ser de alta resolução (HRMS) ou massa-massa (MS-MS), adequadas a concentrações menores de drogas (frações inalteradas e/ou metabólitos).

c. Problemas: compostos endógenos. Pode ser empregada a *determinação isotópica* (a razão isotópica do carbono é diferente entre as substâncias sintéticas e as de origem biológica) e a *cromatografia líquida acoplada a detector seletivo de massas*.

CAPÍTULO 7 MÉTODOS ANALÍTICOS

1. Origem: inicialmente o emprego de métodos analíticos era destinado à identificação de analitos em tecidos e fluidos biológicos, com o objetivo de formar *prova legal* de crimes, em especial envenenamento – *toxicologia forense*.
2. Situação atual: as técnicas analíticas modernas são procedidas em diversos tipos de suporte e com diversas finalidades (exames diagnósticos, ocupacional, ambiental, controle de qualidade, avaliação de segurança, forense etc.).
3. Planejamento: a análise toxicológica criminal necessita de prévio planejamento. É importante que o perito tenha conhecimento sobre o histórico do caso a fim de que construa um *modus operandi* a ser seguido

para as análises, bem como conheça as técnicas analíticas para escolher as mais convenientes, além de proceder às corretas interpretações dos resultados.

4. Protocolos de análises: o perito oficial goza de fé pública (crédito que deve ser dado aos documentos emitidos – *laudos periciais*) e, de acordo com a legislação vigente, possui autonomia para o desenvolvimento de suas atividades. Tal fator permite que ele seja o *"dono das análises"*. Todavia, a fim de garantir um mínimo de padronização nos exames, o *Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs – SWGDRUG* estabelece alguns critérios para análises forenses, baseados em técnicas analíticas comuns à maioria das substâncias químicas analisadas (porém a base do estudo são as drogas):
   a. Categoria A: (técnicas principais): infravermelho, espectrometria de massas, RMN, espectroscopia Raman e difração de Raios-X.
   b. Categoria B: (técnicas secundárias): eletroforese capilar, cromatografia (camada delgada, gás, líquido e de íons), testes de microcristalização e microscopia (*cannabis*).
   c. Categoria C: (técnicas terciárias): testes de cor, fluorescência, imunoensaio, ponto de fusão e UV.

Assim, o recomendado é que a análise de química forense seja feita com base na seguinte estrutura:

I. Uma técnica do tipo "A" associada a mais outra técnica das categorias "A" ou "B" ou "C".

II. Duas técnicas do tipo "B" associadas a uma ou mais técnicas das categorias "B" ou "C".

5. Técnicas principais:
   a. Cromatografia:

I. *Princípio do método*: consiste no deslocamento da amostra (contendo mistura de substâncias), por meio de uma fase móvel, ao longo de outra fase, chamada de estacionária. A separação das substâncias ocorrerá conforme afinidade de cada uma das substâncias contidas na amostra com a fase estacionária.

II. *Fase estacionária*: fase fixa por onde a mistura de substâncias passará. É a responsável pelas diferentes taxas de retenção das substâncias. Pode ser sólida, líquida ou quimicamente ligada.

III. *Fase móvel*: fase que "empurra/arrasta" a mistura fazendo-a passar por toda fase estacionária. Pode ser gasosa, líquida ou supercrítica.

IV. *Métodos*: os diferentes métodos envolvem a afinidade entre a substância e a fase estacionária, que é a responsável pela separação. Exemplos:

1. Adsorção: mais comum. Envolve atrações eletrostáticas. Fase estacionária sólido, fase móvel: líquido ou gás.
2. Partição: envolve os diferentes princípios de solubilidade entre as substâncias. Fase estacionária líquida (impregnada em suporte) fase móvel: líquido ou gás.
3. Troca iônica: envolve afinidade iônica das substâncias presentes com a coluna utilizada:

a. Colunas para cátions: SO3(-)H (forte) e COO(-)H (fraca).

b. Coluna para ânions: N(CH3)(+)OH(-) – amina terciária (forte) e NH3(+)OH(-) – amina primária (fraca).

V. *Detector*: indica os componentes separados pela coluna por meio da geração de um sinal referente à passagem das substâncias separadas:

1. Universais: geram sinal para qualquer composto.
2. Seletivos: geram sinais apenas para determinadas classes de compostos.

3. Específicos: geram sinais para compostos que contenham determinado elemento em sua estrutura. Ex.: detector NPD, gera sinal somente para compostos que possuam nitrogênio ou fósforo em sua estrutura.

IMPORTANTE 

As diferentes combinações entre fase estacionária e fase móvel determinam as variadas metodologias empregadas em cromatografia.

As técnicas cromatográficas podem ser assim classificadas:

a) forma física do sistema:

– coluna (diversos tipos) – “*instrumentais*”.

– planar (papel, centrífuga e camada delgada – mais difundida/mais barata) – “não instrumentais” – neste caso a fase móvel se move por capilaridade.

b) fase móvel empregada:

– gasosa (simples e de alta resolução – *utilização de colunas capilares*).

– líquida (clássica e de alta eficiência).

– supercrítica.

c) fase estacionária:

– sólidas.

– líquidas.

– quimicamente ligadas.

d) modo de separação (método):

– adsorção.

– partição.

– troca iônica.

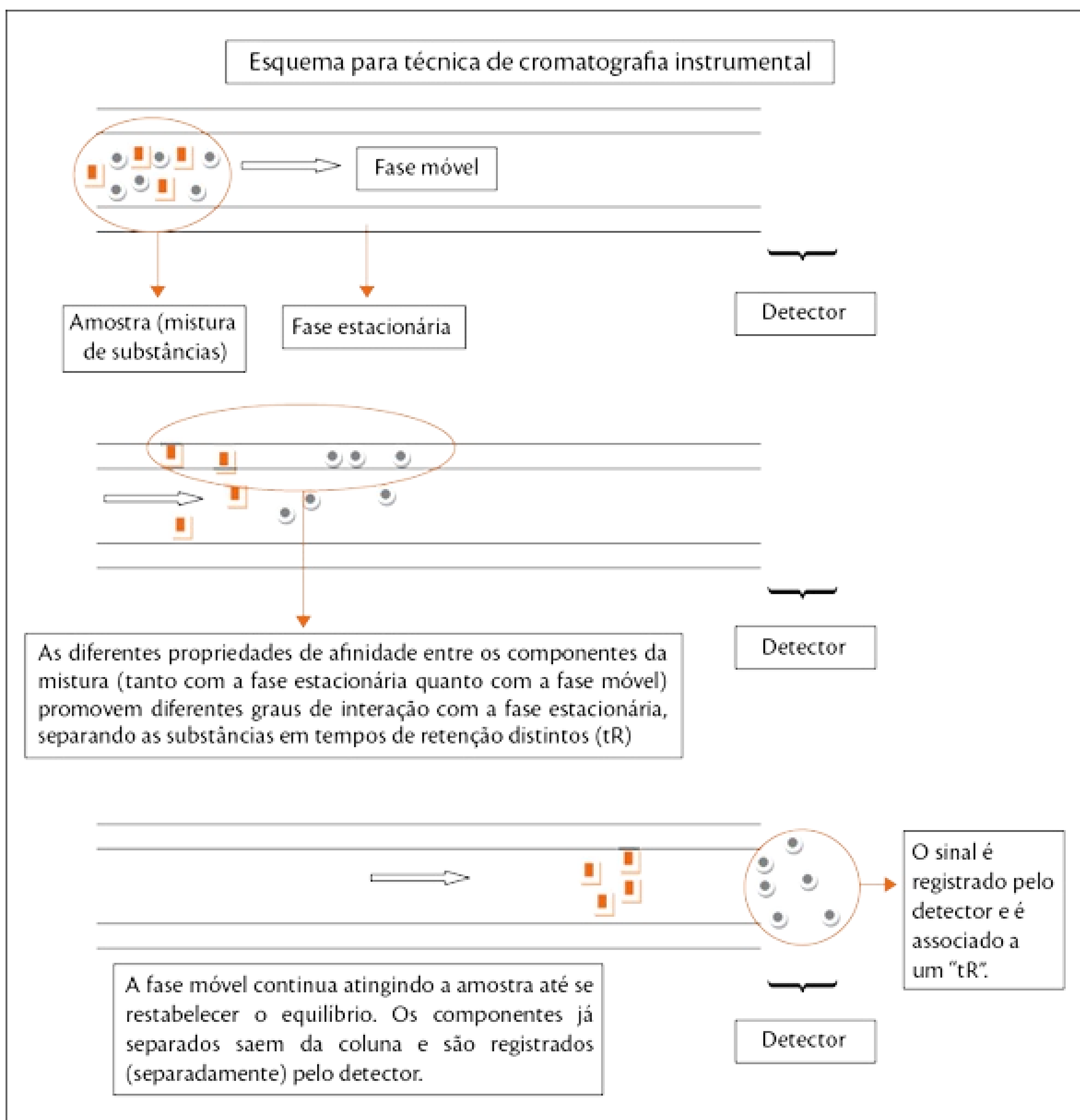
– exclusão.

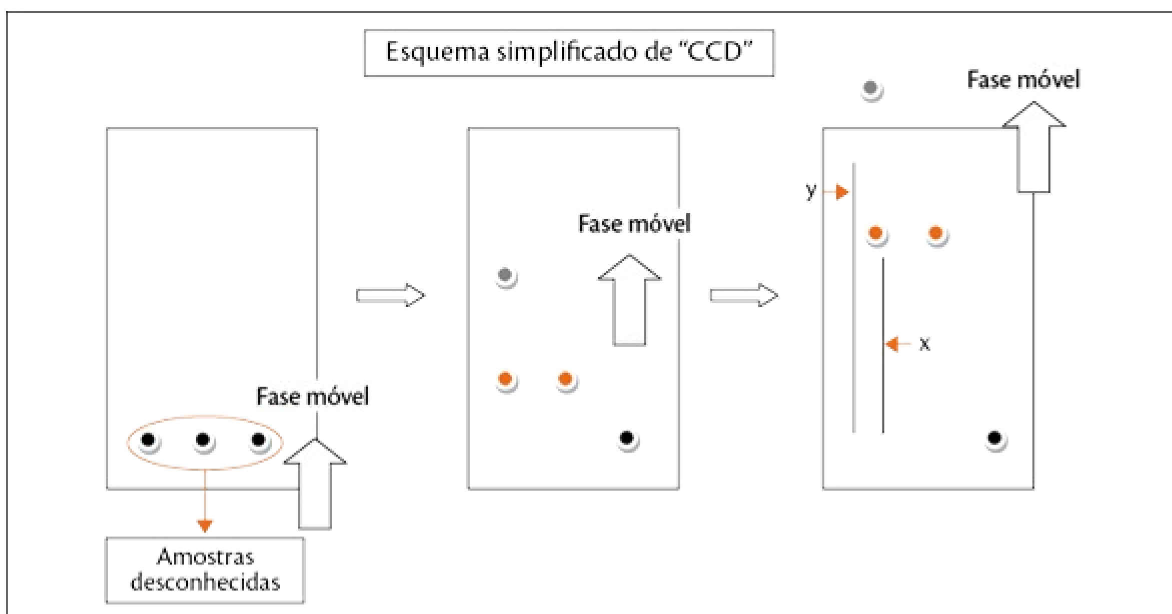
	– PAPEL (CP): técnica de partição líquido/líquido, onde um deles é fixado a um suporte sólido. A técnica é baseada na diferença de solubilidade entre de substâncias entre duas fases imiscíveis. Normalmente um dos líquidos é a água (saturada em papel de filtro). Útil para separação de compostos polares.
	– CAMADA DELGADA (CCD): técnica de adsorção líquido/sólido. Baseada na diferença de afinidade dos

CROMATOGRAFIA PLANAR	componentes da mistura com a fase estacionária. É um método simples, visual e econômico. Utilizada para acompanhamento de reações orgânicas, purificação de substâncias e identificação de frações coletadas por meio de outras técnicas. Utiliza placas cuja fase estacionária mais comum é a sílica-gel, alumina e celulose, as quais são colocadas em cubas contendo o solvente (fase móvel) – *a escolha da fase móvel é uma etapa crítica.* Os compostos são revelados por meio de técnicas específicas (destrutivas – *corantes* ou não – *fluorescência ao UV* e *iodo*).
CROMATOGRAFIA EM COLUNA	CROMATOGRAFIA LÍQUIDA CLÁSSICA: empregada para isolamento de produtos naturais e purificação de produtos originários de reações químicas. As fases estacionárias mais utilizadas são a sílica e alumina (pode servir apenas como suporte para fase estacionária líquida – partição líquido/líquido). Também pode usar suportes quimicamente ligados. Os suportes são acondicionados de tubos cilíndricos, normalmente de vidro. A etapa crítica é o empacotamento da coluna (define a eficiência da separação).
	CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA: emprego de suporte com partículas diminutas, responsáveis pela alta eficiência e que tornam necessário o uso de bombas de alta pressão para eluição da fase móvel. Estas fases móveis devem possuir alta pureza e livres de oxigênio ou outros gases. Normalmente emprega detector de ultravioleta (mas também de fluorescência, índice de refração etc.). Utilizada no acompanhamento de sínteses, análise de pesticidas, isolamento de produtos naturais e de medicamentos etc., a fase estacionária mais empregada é a sílica e pode atuar de forma normal (fase estacionária mais polar – *usualmente fins preparativos*) e reversa (fase estacionária menos polar – *usualmente fins analíticos*). Também pode usar fases estacionárias quimicamente

	ligadas cujo objetivo é a separação de compostos quirais.
	– CROMATOGRAFIA GASOSA DE ALTA RESOLUÇÃO: baseada na partição dos elementos de uma amostra entre a fase móvel gasosa e a fase estacionária líquida – *com filme aplicado diretamente às paredes do tubo da coluna* (pouca aplicabilidade para fase estacionária sólida). Possui alto poder de resolução, podendo detectar substâncias na faixa de picogramas. Todavia, a amostra deve ser volátil ou estável termicamente (caso não seja, deve sofrer derivatização) – *é necessário proceder ao controle das temperaturas do injetor, coluna e detector*. Diferentemente da CLAE, emprega colunas maiores em comprimento e menores em diâmetro. Os gases utilizados devem ser puros e inertes em relação à fase estacionária (ex.: hidrogênio, nitrogênio e hélio). Os detectores mais aplicados são: *ionização em chama* e *condutividade térmica*. Usualmente costuma ser acoplada a detector de massas.
	– CROMATOGRAFIA DE ÍONS: técnica relativamente nova que emprega os conceitos de troca iônica (troca de íons de mesmo sinal entre uma solução e um corpo sólido insolúvel – *trocador de íons, normalmente resina*). Entre outras características a resina deve ser hidrofílica, permitir a difusão de íons por sua estrutura, conter número suficiente de trocadores de íons e ser quimicamente estável. O grau em que um íon á adsorvido cresce com o aumento da carga dos íons permutantes (Na+2 < Al+3, por exemplo). A técnica utiliza um detector de condutividade que se baseia na condutância elétrica, que é uma propriedade comum às espécies iônicas em solução. Os diferentes íons presentes na amostra migram em diferentes períodos de tempo de acordo com as interações com os sítios ativos da coluna de separação, que após esta etapa é regenerado por uma

	membrana de troca seletiva permitindo a detecção do componente separado (identificação com base no tempo de retenção de cada analito). A técnica possibilita a detecção de espécies iônicas orgânicas e inorgânicas na faixa de microgramas por litro ou menos, de forma rápida e com baixos volumes.





INTERPRETAÇÃO E CARACTERÍSTICAS DA "CCD"		
Detector	– não há.	– a verificação dos componentes é feita pelo próprio examinador e pode empregar a visualização direta ou após utilização de corantes específicos (reveladores borrifados na placa, que normalmente é constituída de sílica gel, ou em luz UV).
Identificação dos componentes	– Rf.	– quociente de "x" (distância percorrida) por "y" (distância estipulada).
1ª amostra	– possui ao menos dois componentes.	– azul. – vermelho.
2ª amostra	– possui ao menos um componente.	– vermelho.
3ª amostra	– possui ao menos um componente.	– preto.
	– mais afinidade pela	

Componente azul	*fase móvel*. É totalmente "arrastado" da placa para o tempo e/ou percurso estipulado, impedindo a visualização ao final do teste.	– deve-se repetir o teste utilizando, por exemplo, fase móvel constituída por solventes menos polares (diminuir a afinidade da substância por esta fase).
Componente preto	– mais afinidade pela *fase estacionária*, razão pela qual fica preso à "origem".	– deve-se repetir o teste utilizando, por exemplo, fase móvel com solventes mais polares (aumentar a afinidade da substância com a fase móvel).

INTERPRETAÇÃO E CARACTERÍSTICAS DA "CCD" e "CG, CL"
É excelente para separação de substâncias e extremamente versátil.
Todavia, apenas os tR ou Rf não são unidades seguras/confiáveis para, por si sós, garantir a identificação inequívoca de substâncias, uma vez que diferenças sutis na aplicação da metodologia (tempo e técnica da injeção, pressão do gás, concentração da amostra, forma de aplicação na placa, preparo e validade do solvente e das placas etc.), podem interferir no "arraste" dos elementos químicos, modificando-lhes os padrões de retenção.
Portanto, sempre devem ser comparadas a um padrão de referência a fim de que os tempos e distâncias de retenção sejam verificados nas mesmas condições (ou o em condições mais próximas possíveis).
Os sistemas de detecção, fases móveis e fases estacionárias interferem sensivelmente na separação e na identificação de substâncias, portanto devem ser escolhidos adequadamente. Muitas vezes é recomendado efetuar diversas análises com sistemas diferentes (em especial na CCD, conforme demonstrado no esquema acima).
As técnicas instrumentais (em coluna) permitem o acoplamento de sistemas de identificação como, por exemplo, a detecção seletiva por *massas (ver adiante em identificação de substâncias)* formando a técnica conhecida como CG/EM. Em função da imensa vantagem desta técnica, é, seguramente, a mais empregada em criminalística.

As técnicas instrumentais que empregam fluido supercrítico (*ver em extração*) possuem como vantagem um melhor poder de solvatação e viscosidade da fase móvel, aumentando o espectro de detecção.

IMUNOENSAIOS	– Técnica de triagem (baixa especificidade) que emprega anticorpos monoclonais, antígenos recombinantes ou peptídeos endógenos, capazes de reagir firmemente com o analito a ser identificado, gerando sinal identificador por modificação de determinado sistema enzimático, cuja leitura poderá ser realizada por: colorimetria, fluorimetria ou quimioluminetria. – Baseia-se no princípio de interação entre antígenos – *moléculas alvo* e anticorpos *específicos para a classe de fármaco a ser pesquisada.* Ocorre competição entre um fármaco presente na amostra e aquele marcado enzimaticamente e ligado ao anticorpo (a enzima é de origem bacteriana e não interfere com enzimas presentes na matriz biológica). Com a ligação entre o fármaco da amostra e o anticorpo, a atividade enzimática decai (podendo ser avaliada). Amplamente utilizada na detecção de fármacos e drogas de abuso. O problema reside no fato de estar restrita a matrizes biológicas menos complexas como plasma, soro e urina, bem como na possibilidade de reações cruzadas e no rigoroso controle de temperatura e pH.
	Resumidamente a técnica de absorção atômica consiste em promover a excitação dos elétrons (passagem do estado fundamental – *forma como é comumente encontrado no estado gasoso* para nível energético superior – *menos estável*) de determinado composto por meio de uma fonte de energia (por exemplo, a chama, atomização com emprego de forno de grafite e plasma). Após a excitação, o material volta ao estado de origem (*estado fundamental*) devolvendo ao meio (sob a forma de fóton) a energia recebida. Este fóton é exposto a uma radiação UV emitida por uma fonte de cátodo oco de determinado elemento químico. Se a fonte for a mesma do elemento químico que gerou o fóton, este será

ABSORÇÃO ATÔMICA	identificado (mesma linha de emissão). Resumidamente pode-se entender o equipamento de absroção atômica como um aparelho que possui: a) fonte de luz: emite comprimentos de onda adequados (espectro adequado). b) célula de absorção: onde os átomos da amostra são produzidos. c) monocromador: dispositivo que seleciona o comprimento de onda que incidirá sobre a amostra. Constituídos de prisma ou rede de difração. d) detector: mede a intensidade de luz, transformando-o em sinal elétrico a amplificando-o. e) registrador: recebe o sinal percebido pelo detector. Os equipamentos modernos são capazes de medir tanto a radiação absorvida por uma espécie atômica quanto a emitida. É uma técnica muito empregada para análise de metais.
MASSA	Técnica destrutiva e bastante sensível, amplamente empregada para análise de moléculas de diversas massas e em baixíssimas concentrações e que consiste na fragmentação dos componentes da amostra (normalmente por impacto de elétrons – *feixe de elétrons a 70eV* em moléculas gaseificadas), produzindo íons que atravessam campo magnético com trajetórias diferentes, relacionadas às suas massas. Os métodos de separação utilizados pelos espectrômetros de massa são: a) deflexão em campo magnético: simples (baixa resolução) e focalização dupla (melhor resolução). b) quadrupolo: filtro de massas, captura de íons (armadilha de íons). Aplicável à análise de *doping*, controle ambiental, de medicamentos etc. Há diferentes tipos de metodologias como ionização térmica, impacto de elétrons, plasma com ablação a *laser* etc.
	– técnica que se baseia no estudo de núcleos com

RMN	momento magnético não nulo, ou seja, com spin nuclear diferente de zero (quando o número de nêutrons e prótons não são pares). Estes núcleos se comportam, então, como pequenos ímãs. Desta forma, a aplicação de um campo magnético afeta os níveis de energia de spin permitindo observar os espectros resultantes da transição entre os níveis, correlacionando a energia absorvida por uma substância com a frequência na faixa de megahertz (MHz). *O sinal reflete o ambiente químico em que o núcleo se encontra em uma molécula* (deslocamento químico). – ocorre transição em níveis de energia rotacionais dos átomos da amostra. – emprego de ondas de rádio. – a técnica permite a determinação estrutural de moléculas pequenas e/ou média massa molecular. – a técnica de pulsos, bem como o emprego da transformada de Fourier, aumentou a sensibilidade da técnica, permitindo que fosse aplicada à deterinação de proteínas.
Ultravioleta	– emprega luz na faixa do UV-Vis em determinado comprimento de onda (menores do que a luz visível e maiores do que o raio-X), promovendo transição eletrônica molecular. – dividida entre o UV próximo (380 a 200nm) e UV distante (200 a 10nm). – a luz incide sobre cubeta de quartzo, onde é colocada a mostra líquida, sendo medida a quantidade inicial e a final (após passagem pela amostra – caminho óptico). – *promove excitação vibracional das moléculas*. – o registro é visualizado sob a forma de um gráfico resultante da absorbância pelo comprimento de onda. – I / Io – transmitância. – log I / Io – absorbância. – o método empregado para determinação quantitativa de substâncias é baseado na lei de *Lambert Beer*.
	– método de análise ótica. Vastamente empregado em

Infravermelho	análises biológicas e físico-químicas, uma vez que é rápida e confiável. Baseia-se, assim com o UV, na capacidade das moléculas em absorver energia de acordo com as suas estruturas. – a radiação do IV não tem energia suficiente para provocar excitação eletrônica (radiação não ionizante), porém promove vibrações rotacionais das ligações covalentes das moléculas (comportam-se como "molas"). – emprega luz da região do IV (800 a 105nm), com medições entre 4000 a 400cm^{-1}, promovendo frequência vibracional específica das moléculas (vibrações rotacionais que são relacionadas à geometria molecular da amostra – a luz somente será absorvida se possuir a mesma energia das vibrações). – a luz IV é passada pela amostra e a quantidade de energia é registrada, as medições são repetidas várias vezes a fim de se montar um gráfico.
Raman	– técnica fotônica, rápida e de alta resolução que pode ser aplicada diretamente sobre a amostra, fornecendo informação estrutural de compostos, possibilitando a identificação. – baseia-se na incidência de luz sobre determinado material a ser estudado, cuja porção da luz dispersada em frequência distinta daquela incidente revela a composição da amostra (dispersão Raman) – *baseada na luz espalhada*. – envolve a colisão não elástica entre fóton incidente e a molécula, que provoca mudanças nos níveis de energia vibracional e/ou rotacional da molécula; desta forma as energias dos fótons incidentes e espalhados são diferentes e poderão ser medidas. – é uma técnica complementar ao infravermelho.
	– as leituras são feitas na região do visível e o infravermelho próximo – *NIR* em comprimentos de onda desejados produzidos por *laser* (inicialmente: 254, 435 e 546 nm – *vários compostos produzindo interferência – região do visível*. Atualmente o *laser* mais aceito é o 785 nm (NIR) e infravermelho (1064nm), pois possuem

	melhor espalhamento, maior sensibilidade pelo sistema de detecção e redução ou eliminação de efeito de fluorescência – *que compete com o espalhamento podendo mascarar o espectro*). As medições ocorrem entre 95 e 3200 cm^{-1}. – tem sido muito utilizado para determinação de pigmentos em obras de arte (tipos de pigmentos empregados, técnicas de restauração e modos de conservação ideais e datação e autenticação).

ATENÇÃO 

As técnicas de identificação de MASSA, RMN, UV e INFRAVERMELHO são extremamente eficientes. Contudo, dependem da prévia purificação da amostra, sob pena de ocorrência de interferência nos espectros.

EXERCÍCIOS

PF – 1997 – CESPE/UnB

01) A **cocaína** retarda a reabsorção de dopamina, aumentando, consequentemente, a sua biodisponibilidade na fenda sináptica. Certo

02) O uso prolongado de **cocaína** produz dependência física e tolerância. Errado

03) Devido seu efeito vasoconstrictor local, o abuso de **cocaína** por aspiração nasal pode levar à necrose do septo nasal, lesão esta que permite identificar o usuário. Certo

04) A **cocaína**, especialmente quando injetada por via IV, possui efeitos centrais muito intensos e duração relativamente curta. Certo

05) A **cocaína** pode permanecer na mucosa nasal por até três horas após a aplicação. Certo

06) A intoxicação aguda por **cocaína** pode levar à morte como resultado da excitação bulbar. Errado

07) O uso prolongado de **LSD** resulta em dependência física, que se manifesta pelos sintomas de abstinência. Errado

08) Os efeitos fisiológicos do **LSD** são resultantes de uma descarga do sistema nervoso parassimpático. Errado

09) Doses baixas de **LSD** (50 a 400 mcg) são capazes de produzir acentuados efeitos psíquicos com até 24 horas de duração. Certo

10) Os efeitos do **LSD** são devidos a sua ação agonista sobre a transmissão dopaminérgica. Errado

11) Os sintomas psíquicos que ocorrem durante a ação do **LSD** podem ressurgir espontaneamente dias ou meses após, mesmo estando o indivíduo livre da presença da droga (fenômeno denominado *flashback)*. Certo

12) A interrupção no uso de uma substância narcótica, como a **heroína e a morfina**, resulta em acentuada síndrome de abstinência. Certo

13) Uma superdose de **heroína** pode levar à morte, sendo característico três aspectos: coma, depressão respiratória e constricção pupilar. Certo

14) Compostos anticolinesterásicos **organofosforados** são substâncias altamente tóxicas, com amplo emprego como inseticidas e na guerra química. Certo

15) As anticolinesterases **organofosforadas** produzem inativação irreversível das colinesterases. Certo

16) A intoxicação resultante de pesticidas contendo anticolinesterases **organofosforadas** pode ser combatida com administração de morfina. Errado

17) As manifestações nicotínicas de intoxicação por **organofosforados** incluem sudorese, bradicardia e hipotensão. Errado

18) A fisostigmina (eserina), alcaloide obtido das sementes de *Physostigma venenosum*, é usada no tratamento da intoxicação por **organofosforados**. Errado

PF – 2001 – CESPE/UnB

19) A diacetilmorfina (**heroína**) é um analgésico opiáceo com eficácia comparável à morfina. Certo

20) A **cocaína** é um potente estimulante do SNC e cardíaco (hipertensão e taquicardia), apresentando efeitos clínicos semelhantes aos das anfetaminas. No entanto, a estimulação do SNC e do sistema cardiovascular é seguida, frequentemente, por depressão (com hipotensão e depressão respiratória). A toxicidade da cocaína pode ocorrer por via nasal, intravenosa ou oral. Certo

21) O risco de absorção de **cocaína** em indivíduos que a transportam no interior do tubo digestivo em "pacotes" pode ser diminuído por administração de carvão ativo, seguida de lavagem intestinal com polietilenoglicol. Certo

22) Na maioria dos casos a toxicidade do Ecstasy – *MDMA* resulta em sintomas discretos como agitação, hipertensão, taquicardia e midríase (dilatação da pupila). Toxicidade severa – que leva ao aparecimento de hipertermia, arritmias cardíacas e convulsões – não ocorre após o uso de doses recreacionais. Errado

23) Ao contrário da **cocaína**, ao se retirar a droga de um usuário crônico de maconha, não se observa o aparecimento da síndrome de abstinência. Errado

24) O **THC** é difícil de ser detectado em fluidos corporais como o plasma, porque seu nível é muito baixo e forma inúmeros metabólitos. Existem vários métodos para sua determinação; o mais específico e utilizado é a espectrometria de massas. Anulado

25) A **maconha** possui propriedades terapêuticas, podendo ser usada para

tratar o glaucoma – porque reduz a pressão intraocular – e no tratamento quimioterápico, em que atua como antiemético. Por outro lado, o seu uso crônico no homem pode diminuir a contagem dos níveis de testosterona e contagem de esperma. Certo

26) Os compostos ditos **alucinógenos** pertencem a duas classes químicas: fenetilaminas, representadas pela mescalina, e as indolaminas, representadas pelo LSD. Certo

27) A **cocaína** é um éster do ácido benzoico e sua estrutura está relacionada à atropina. Ela estimula o SNC ao aumentar a liberação de catecolaminas e dopamina na fenda sináptica. Errado

PF – 2004 – Nacional – CESPE/UnB

Um artista israelense de 61 anos pintou durante 30 anos, em seu estúdio, grandes pôsteres, estando constantemente exposto a vários solventes orgânicos que continham tolueno, diisocianato de tolueno, xileno, benzeno e outros hidrocarbonetos aromáticos, acetona, metiletilcetona e outras cetonas, tíner, alcoóis, glicóis e ésteres. Ele esteve saudável até os 59 anos de idade, quando começou a reclamar de fraqueza e parestesia nas mãos e nas pernas, dificuldade de concentração e perda de memória. Durante seu trabalho, jamais fez uso de luvas ou máscaras. Imagens de raios X da espinha demonstraram pouca degeneração, mas testes neurocomportamentais confirmaram intoxicação do sistema nervoso por solventes.

28) É provável que os efeitos tóxicos no caso descrito sejam consequência de uma única superexposição aos **solventes** durante um período curto, já que a exposição crônica a esses compostos normalmente não causa maiores problemas. Errado

29) A absorção de **solventes** pelas vias respiratórias está diretamente ligada à razão entre as solubilidades desse solvente nos alvéolos pulmonares e no

sangue. Certo

30) A melhor técnica para analisar os **solventes** orgânicos citados no caso em apreço é a cromatografia líquida e a CCD. Errado

31) O **xileno**, largamente utilizado pelas indústrias de tintas e vernizes como solvente para resinas acrílicas, é normalmente uma mistura orto, metae para-dimetilbenzeno. Certo

32) Fenol, dosado na urina, é o indicador biológico de intoxicação por **benzeno** atualmente recomendado pelo MT. Errado

33) A metilenodioximetanfetamina (**MDMA**), também denominada ecstasy, em doses elevadas pode levar a hipertermia, agitação e morte. Certo

34) O uso concomitante de **cocaína** e álcool pode ser fatal, devido ao sinergismo entre essas drogas. A presença do álcool induz a atividade de desidrogenases que biotransformam a cocaína em metabólitos mais tóxicos que a própria cocaína. Errado

35) O **THC** se liga a receptores canabinoides nos organismos. Não se conhece até o momento, porém, um ligante endógeno desses receptores no homem. Errado

36) O **LSD**, droga semissintética produzida a partir de alcaloides produzidos pelo Calviceps, é um agonista do receptor 5-HT2a. Certo

37) A dosagem de **heroína** na urina é o indicador biológico mais adequado para determinar o uso humano desta droga. Errado

Uma mulher de 40 anos de idade, trabalhadora de uma indústria química de produção de acetaldeído, chegou ao hospital queixando-se de náuseas, dores abdominais e febre. A paciente reportou que havia sofrido dor de cabeça e gengivite duas semanas antes da consulta. Os níveis de mercúrio encontrados na urina estavam altos e o tratamento com quelante – ácido dimercaptossuccínico (DMSA) – foi iniciado. Uma investigação na empresa

identificou que o ar continha altos níveis de mercúrio e que a máscara utilizada pela paciente no ambiente de trabalho não era adequada. Um ano e meio depois, os níveis de mercúrio na urina da paciente voltaram ao normal e os efeitos adversos tinham desaparecido.

38) O DMSA tem ação na terapia de intoxicação por **mercúrio** por possuir grupos tióis, que competem com o mercúrio pelos grupos sulfidrilas de proteínas. Errado

39) O **mercúrio** inalado pode ser oxidado ao atravessar a barreira hematoencefálica na forma de metilmercúrio. A maior parte do mercúrio inalado é excretado na forma inorgânica. Certo

40) No Brasil, uma das principais fontes de intoxicação humana por **mercúrio** ocorre nas regiões de garimpo, onde esse metal é utilizado para amalgamar o ouro, mas contamina o ar, a água e os peixes. Certo

41) Uma metodologia adequada para análise de **mercúrio** em urina é a espectrofotometria de AA com forno de grafite. Certo

42) O principal efeito da **cocaína**, um estimulante do SNC, é a inibição da recaptação da serotonina das fendas sinápticas. Errado

PF – 2004 – Regional – CESPE/UnB

43) O **êxtase**, substância pertencente à família das fenetilaminas, pode ser facilmente separado de outras substâncias dessa família por CCD e direta visualização da fluorescência em câmara de UV. Errado

44) A **Quetamina** e o **PCP**, desenvolvidos originalmente como anestésicos de uso humano e veterinário, são agonistas do receptor de N-metil-D-aspartado (NMDA). Errado

45) Um problema com relação à identificação do uso abusivo do **GHB** é o fato de esta ser uma substância endógena, encontrada normalmente no sangue e

na urina humana. Certo

46) Os indicadores biológicos de efeito para os inseticidas **organofosforados** e **carbamatos** são as enzimas acetilcolinesterase e butilcolinesterase no sangue. Certo

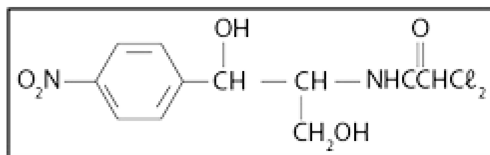
47) Uma mulher foi encontrada morta em casa e ao seu lado foi encontrado vestígio de um pó preto, que foi remetido ao laboratório de perícia técnica para análise. A análise do sangue da vítima indicou inibição de colinesterase plasmática e eritrócita. No laboratório, o perito desconfiou tratar-se de chumbinho, nome comercial do produto inseticida **aldicarbe**, e decidiu, após avaliar todas as informações disponíveis, analisar o produto, utilizando cromatografia gasosa com detector seletivo para fósforo (FPD).

Nessa situação, a decisão do perito foi a mais adequada. Errado

48) O **paraquat** é um herbicida bastante utilizado na agricultura e responsável por várias intoxicações no campo, podendo levar à falência respiratória. O mecanismo de ação desse composto está relacionado à formação de radicais livres. Certo

49) Os inseticidas **organoclorados**, como o DDT, foram banidos da agricultura na maioria dos países, principalmente devido ao grande impacto ambiental. Anulada

50) Tanto nos homens quanto nos insetos, os **piretroides** podem alterar canais de sódio na membrana neural, inibir as enzimas Ca++ATPase e Mg++ATPase e se ligar aos receptores GABA no canal de cloro. Certo



O cloranfenicol, cuja fórmula estrutural é mostrada na figura acima, é um

antibiótico bacteriostático de amplo espectro, que pode causar anemia aplástica irreversível pela inibição da síntese proteica mitocondrial nas células da medula óssea. Acerca desse composto e das técnicas disponíveis para sua análise, julgue os itens a seguir.

51) O **cloranfenicol*** é facilmente absorvido pelo TGI. Certo

52) Esse medicamento pode ser analisado por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) com detector de massa. Certo

53) No organismo humano, uma via de biotransformação importante desse medicamento é a conjugação glicurônica. Certo

54) Para se avaliar o nível de exposição humana a **chumbo** é importante realizar a dosagem de chumbo inorgânico e de zincoporfirina no sangue, os quais são indicadores de dose interna desse metal, respectivamente. Certo

55) Espectrofotometria de absorção atômica com forno de grafite é uma metodologia adequada para analisar esse material em material biológico e outras matrizes. Certo

56) No organismo humano o **chumbo** se acumula principalmente no SN e, por isso, é extremamente neurotóxico. Errado

57) O maior problema relacionado com a exposição de crianças a esse **metal** é sua toxicidade renal, já que causa nefropatia aguda irreversível nessa população. Errado

58) Na formação de **metemoglobina**, o ferro se oxida de Fe+ a Fe++. Errado

59) A **metemoglobina** normalmente está presente no organismo como resultado da oxidação espontânea da hemoglobina. Certo

Polícia Civil Paraíba – 2008 – CESPE/UnB

60) Os **psicotomiméticos**, de modo geral, afetam o pensamento, a percepção e o humor com acentuada estimulação psicomotora. Errado

61) O **LSD** é considerado um antagonista do receptor 5-HT, inibindo descargas dos neurônios que apresentam esse receptor. Errado

62) O **LSD** é um composto que induz forte síndrome de abstinência ao usuário. Errado

63) O **LSD** produz alterações mentais com alucinações visuais, auditivas, táteis e olfativas. Certo

64) O **LSD** e outros pasicotomiméticos realçam experiências de percepção, sem causar tolerância aos seus efeitos. Errado

65) A **cocaína** produz efeitos estimulantes no SNC na sua forma de sal hidroclórico, podendo ser administrada por via intranasal (crack) ou endovenosa (pó). Errado

66) Nas fendas sinápticas, a **cocaína** aumenta a produção de enzimas que degradam as catecolaminas. Errado

67) A **cocaína** é considerada um potente estimulador psicomotor por meio da potencialização da atividade nervosa parassimpática. Errado

68) O tempo de ação da **cocaína** é pequeno, sendo de aproximadamente 30 minutos quando ela é adminsitrada por via endovenosa. Certo

69) O uso prolongado de **cocaína** leva o indivíduo a desenvolver síndrome de dependência física. Errado

70) A **toxicologia ambiental** estuda os efeitos nocivos causados pela interação entre substâncias químicas presentes no microambiente com os seres vivos. Errado

71) A **toxicologia ocupacional** estuda os efeitos nocivos causados pela interação entre substâncias presentes no macroambiente com os seres vivos. Errado

72) A **toxicologia de medicamentos** estuda os efeitos adversos da interação

entre os fármacos e os seres vivos. Certo

73) A **toxicologia de alimentos** estuda os efeitos adversos da interação entre agentes químicos somente de origem antropogênica presente nos alimentos com os seres vivos. Errado

74) A **toxicologia ocupacional** estuda os efeitos adversos da interação entre substâncias biológicas presentes nos fármacos e os trabalhadores de áreas industrializadas. Errado

75) Toxicidade é a probabilidade de uma substância produzir um efeito adverso, em determinadas condições de uso. Errado

76) Risco tóxico é a capacidade de um agente químico de produzir efeitos nocivos, em diferentes graus, sobre o organismo vivo em determinadas condições de uso. Errado

77) Intoxicação é o conjunto de efeitos adversos produzidos por um agente químico em decorrência de sua interação com o sistema biológico, levando à morte desse sistema. Errado

78) Xenobiótico é o termo utilizado para indicar toda substância estranha ao organismo, que possua efeitos tóxicos. Errado

79) Agente tóxico é a substância química capaz de causar danos a um sistema biológico, alterando sua função ou levando-o a morte. Certo

80) Além da **nicotina**, os alcaloides carcinogênicos apresentam atividade farmacológica definida no tabaco. Errado

81) Os receptores estimulados pela **Nicotina** são os receptores nicotínicos, acoplados à proteína G, espalhados pelo SNC e presentes principalmente nas regiões pós-sinápticas. Errado

82) A utilização crônica da **nicotina** diminui o número de receptores nicotínicos, principalmente pelo efeito dessensibilizante dessa substância, gerando a tolerância. Errado

83) A **nicotina** presente na fumaça do cigarro é rapidamente absorvida tanto pelos pulmões quanto pela boca e pela nasofaringe. Errado

84) O uso contínuo do tabaco contendo **nicotina** leva à síndrome de abstinência física e psicológica quando da interrupção desse uso. Certo

85) o processo de **intoxicação** ocorre em fases distintas, sendo elas a fase de absorção e distribuição pelo organismo e a fase de interação com células do organismo. Errado

86) São consideradas **agentes tóxicos** as substâncias químicas classificadas como agentes químicos. Errado

87) A identificação e a determinação do **agente tóxico** são feitas por meio de ensaios químicos analíticos, como cromatografia de base líquida, espectrometria de massa e ressonância magnética nuclear. Errado

88) A intoxicação dos alimentos por **metais** ocorre por meio dos elementos oriundos da atividade humana e que não fazem parte do metabolismo normal do homem. Errado

89) A separação do **mercúrio** total (HgT) do metilmercúrio (MeHg) presente no tecido muscular de peixe contaminado é feita por extração com solventes, volatilização, troca iônica, destilação ou decomposição alcalina. Certo

90) Os compostos orgânicos separados pela **cromatografia gasosa** podem ser detectados por intermédio de detectores de condutividade térmica ou de ionização de chama. Certo

91) Na **CCD**, o solvente deve ser uma substância de alta polaridade. Errado

92) A **CCD e a CG** identificam uma única substância contida na amostra a ser analisada. Errada

93) Na **CG**, a fase estacionária líquida permite que sejam separadas substâncias de diferentes pesos moleculares. Errado

94) Na **CG**, o detector compara o sinal emitido pelo gás de arraste puro e o gás de arraste que contém a substância; por isso, a pureza do gás não é importante nesse tipo de cromatografia. Errado

95) A **espectrometria de massas** é uma técnica microanalítica utilizada para obter informações de polaridade e carga das substâncias analisadas. Errado

96) Os agentes ionizantes em uso atualmente requerem que a amostra a ser analisada esteja na **fase gasosa**. Errado

97) O requisito básico para análise por **espectrometria de massa** é a formação de íons livres em fase gasosa. Errado

98) Para se gerar o **espectro de massa**, é necessário que a amostra seja ionizada e que os elementos neutros e os com carga positiva e negativa sejam acelerados até o analisador de massa. Errado

99) A **espectrometria de massa** permite que seja determinada a composição qualitativa de misturas complexas orgânicas e inorgânicas de compostos. Certo

100) Os **efeitos tóxicos** podem ser classificados como imediatos, crônicos, retardados, reversíveis, irreversíveis, locais ou sistêmicos. Certo

101) Os fatores mais importantes, que interferem diretamente na **toxicidade** das substâncias químicas, são os ligados ao agente químico e os relacionados à exposição a esse agente. Errado

102) No Brasil, existe uma resolução do Conselho Nacional de Saúde que estabelece diversos ensaios para definir a **toxicidade aguda, subaguda ou crônica** e os efeitos de teratogenicidade e embriotoxicidade. Certo

103) Efeitos indesejáveis e efeitos adversos são sinônimos para as **avaliações toxicológicas**. Errado

104) Os agentes anabólicos, hormônios diuréticos e os glicorticoides são considerados substâncias proibidas (doping). Certo

105) Os **testes analíticos** de identificação das substâncias proibidas identificam fármacos inalterados ou seus metabólitos presentes nas amostras biológicas obtidas. Certo

106) A identificação das substâncias proibidas presentes na urina é uma **análise quantitativa** para todas as substâncias químicas. Errado

107) A **análise toxicológica** de triagem deve fornecer resultados rápidos, específicos, com alta sensibilidade, e abranger um maior número de substâncias de interesse. Podem ser realizados, nesta categoria, os ensaios de cromatografia (gasosa e líquida) e imunoensaios. Certo

108) A **análise toxicológica** de confirmação é realizada por ensaios como espectrometria de massa associada a cromatografia em fase gasosa ou a cromatografia líquida. Certo

109) A toxicidade de uma substância química pode ser determinada por diversos métodos analíticos. Errado

Polícia Civil Rondônia – 2009 – FUNCAB

110) O **LSD** é a droga alucinógena mais potente e produz efeitos psicodélicos mais significativos com doses totais de apenas 25-50 mcg. Em relação à absorção por via oral, destaca-se que a intensidade máxima dos efeitos só é atingida com doses maiores de 100 mcg e desaparecem após 2 horas. Errado

111) O **LSD** é a droga alucinógena mais potente e produz efeitos psicodélicos mais significativos com doses totais de apenas 25-50 mcg. Em relação à absorção por via oral, destaca-se que a duração dos efeitos desaparece em 2 horas, independente da dose administrada. Errado

112) O **LSD** é a droga alucinógena mais potente e produz efeitos psicodélicos mais significativos com doses totais de apenas 25-50 mcg. Em relação à absorção por via oral, destaca-se que os efeitos começam dentro de 40-60

minutos e atingem a intensidade máxima em 2-4 horas. Certo

113) O **LSD** é a droga alucinógena mais potente e produz efeitos psicodélicos mais significativos com doses totais de apenas 25-50 mcg. Em relação à absorção por via oral, destaca-se que os efeitos aparecem dentro de 20 minutos e regridem em 1-2 horas. Errado

114) O **LSD** é a droga alucinógena mais potente e produz efeitos psicodélicos mais significativos com doses totais de apenas 25-50 mcg. Em relação à absorção por via oral, destaca-se que a intensidade máxima dos efeitos ocorre entre 1-2 horas e não duram mais de 4 horas. Errado

115) A **heroína** é a droga opioide mais importante no que se refere ao uso abusivo. É altamente lipossolúvel e sua biotransformação ocorre por: O-desmetilação para produzir 3-acetilmorfina. Errado

116) A **heroína** é a droga opioide mais importante no que se refere ao uso abusivo. É altamente lipossolúvel e sua biotransformação ocorre por: desacetilação para formar 6-monoacetimorfina e morfina. Certo

117) A **heroína** é a droga opioide mais importante no que se refere ao uso abusivo. É altamente lipossolúvel e sua biotransformação ocorre por: N-desmetilação para produzir N-acetilmorfina. Errado

118) A **heroína** é a droga opioide mais importante no que se refere ao uso abusivo. É altamente lipossolúvel e sua biotransformação ocorre por: epoxidação para formar epóxi-heroína. Errado

119) A **heroína** é a droga opioide mais importante no que se refere ao uso abusivo. É altamente lipossolúvel e sua biotransformação ocorre por: glicuronidação para formar O-glicuronídeo-heroína. Errado

120) A síndrome de abstinência da **maconha** inclui: insuficiência cardíaca, hipotensão, diarreia, alucinações e tremores. Errado

121) A síndrome de abstinência da **maconha** inclui: alterações visuais,

agitação psicomotora, hipnose, coma e morte. Errado

122) A síndrome de abstinência da **maconha** inclui: inquietude, irritabilidade, agitação branda, insônia, náuseas e cólicas. Certo

123) A síndrome de abstinência da **maconha** inclui: sonolência, convulsões, vômitos, sudorese e taquicardia. Errado

124) A síndrome de abstinência da **maconha** inclui: agitação severa, broncoconstricção, depressão respiratória e dilatação pupilar. Errado

125) O principal mecanismo de metabolismo da **cocaína** envolve a hidrólise dos dois grupos éster. O principal metabólito urinário é a: benzoilecgonina. Certo

126) O principal mecanismo de metabolismo da **cocaína** envolve a hidrólise dos dois grupos éster. O principal metabólito urinário é o: ácido para-aminobenzoico. Errado

127) O principal mecanismo de metabolismo da **cocaína** envolve a hidrólise dos dois grupos éster. O principal metabólito urinário é a: orto-toluidina. Errado

128) O principal mecanismo de metabolismo da **cocaína** envolve a hidrólise dos dois grupos éster. O principal metabólito urinário é a: benzoquinonaimina. Errado

129) O principal mecanismo de metabolismo da **cocaína** envolve a hidrólise dos dois grupos éster. O principal metabólito urinário é a: xilidina. Errado

130) As **anfetaminas** desenvolvem dependência por um mecanismo que está relacionado à diminuição extracelular de dopamina. Errado

131) "Bad trip" (viagem ruim) é uma terminologia utilizada pelos usuários de **LSD** para designar um efeito adverso da droga, como, por exemplo, sentimentos de perda de controle, distorção da imagem do corpo e alucinações aterrorizantes que aparecem durante a síndrome de abstinência. Errado

132) O delta-9-THC, principal substância psicoativa encontrada na C. sativa, está presente em altas concentrações nas raízes e sementes da planta madura. Errado

133) O consumo concomitante de **cocaína** e etanol produz como metabólitos majoritários o cocaetileno, o éster metílico da ecgonina, a benzoilecgonina e a norcocaína. Errado

134) Os opioides, como a morfina e seu derivado semissintético – a **heroína**, provocam alto grau de tolerância e dependência, síndrome de abstinência e tolerância cruzada. Certo

135) A hidrólise do **Malation** por enzimas do grupo das carboxilesterases gera um metabólito inativo, ao contrário da reação de dessulfuração oxidativa que, por sua vez, resulta em um metabólito de maior toxicidade. Certo

136) O **DDT**, apesar de sua alta lipossolubilidade, não atravessa a barreira palecentária. Errado

137) O **DDT**, lindano e o propoxur promovem inibição das enzimas NA-ATPase e K-ATPase, modificando a cinética do fluxo dos íons Na e K e promovendo a hiperexitabilidade do SNC. Errado

138) Os **organofosforados** se ligam aos sítios aniônicos e esterásicos da acetilcolinesterase de forma covalente e estável, sendo por isso denominados inibidores irreversíveis destas enzimas. Errado

139) A determinação de atividade da acetilcolinesterase plasmática, porém não da eritrocitária, pode ser utilizada das exposições ocupacionais dos compostos **carbamatos**. Errado

140) A legislação brasileira adota o ácido hipúrico e o O-cresol urinário como biomarcadores para monitorização biológica ao **tolueno**, pois são indicadores específicos. Errado

141) As etapas iniciais de biotransformação do **CCl4**, que acontecem através

de reações de metilação, resultam na formação dos radicais de triclorometila e triclorometilperóxido que estão relacionados com a hepatotoxicidade deste solvente. Errado

142) A exposição aguda ao **benzeno** leva a uma ação mielotóxica que resulta em lesões graves como a degeneração da medula óssea e aplasia medular. Errado

143) Alguns dos produtos de biotransformação do **n-hexano** como a metil-n-butilcetona, 2-hexanol, 2,5-hexanodiol e 2,5-hexanodiona são capazes de desenvolver neurotoxicidade periférica e instalação subaguda ou crônica. Certo

144) Na exposição humana ao **metanol**, a redução até ácido fórmico é dependente das enzimas aldeído desidrogenase, álcool desidrogenase e ácido redutase, podendo ocasionar danos à retina. Errado

145) A biotransformação do **arsênio** envolve a reação de metilação, originando metabólitos mono e dimetilados ainda mais tóxicos. Errado

146) A meia-vida de eliminação do **chumbo** depositados nos ossos é de aproximadamente 30 dias. Errado

147) O **alumínio** deposita-se principalmente nos ossos e é capaz de atravessar as barreiras hematoencefálica e fetoplacentária. Certo

148) As concentrações de **chumbo** no sangue e na urina refletem a dose absorvida e servem como parâmetro para se ter noção das exposições prévias, de alguns meses. Errado

149) O cátion **mercúrico** (Hg2+) e o metilmercúrio (CH3Hg) têm como órgão-alvo crítico o cérebro, tanto de indivíduos adultos como de fetos. Errado

150) (CCD) Existe uma variedade de reveladores cromogênicos específicos para grupamentos funcionais como, por exemplo, solução a 10% de

formaldeído em ácido sulfúrico concentrado. Errado

151) (CCD) Um exemplo de solventes utilizados como fase móvel, em função do aumento da polaridade, pode ser observado na ordem hexano – clorofórmio – diclorometano – etanol. Errado

152) (CCD) O fenômeno responsável pelo processo de separação, na cromatografia em fase normal, é a partição. Errado

153) (CCD) O sucesso da separação dos analitos depende da escolha acertada do adsorvente e do eluente em função da polaridade dos componentes e da amostra. Certo

154) (CCD) A separação dos analitos é caracterizada pelo Rf, que é calculado pela relação entre a distância percorrida pelo eluente e a distância percorrida pelo soluto. Errado

Anvisa – 2004 – CESPE/UnB

155) A avaliação da exposição é sempre quantitativa, da ingestão provável de agentes biológicos, químicos e físicos por meio dos alimentos, assim como a exposição que deriva de outras fontes, caso sejam relevantes. Errado

156) A caracterização do risco é uma estimativa qualitativa, incluídas as incertezas inerentes, da probabilidade de ocorrência de um efeito adverso, conhecido ou potencial, e de sua gravidade para a saúde de uma determinada população, com base na identificação do perigo, sua caracterização e avaliação da exposição. Errado

157) Gerenciamento do risco é um processo de ponderação das distintas opções normativas à luz dos resultados da avaliação de risco e, caso necessário, da seleção e aplicação de possíveis medidas de controle apropriadas, incluídas as medidas de regulamentação. Certo

158) A função do gerenciamento de risco eficaz deve minimizar o risco

técnico. Errado

Polícia Civil Acre – 2008 – CESPE/UnB

159) Segundo seu mecanismo de ação, as **drogas alucinógenas** são aquelas que promovem a redução das atividades cerebrais com diminuição das suas ações e das funções orgânicas. Errado

160) O **mercúrio** é considerado um xenobiótico. Certo

161) A toxicidade do **mercúrio** é a capacidade de esse metal pesado produzir um efeito adverso ou dano, em condições específicas de uso. Errado

162) A **toxicidade** de um agente químico pode ser definido por métodos analíticos. Errado

163) Na cromatografia em camada delgada, a fase estacionária é a substância polar (água) que está adsorvida na tira de papel absorvente e a fase móvel é o solvente orgânico. Errado

164) Na cromatografia gasosa, é possível analisar as várias substâncias voláteis presentes na mesma amostra devido ao seu alto poder de resolução. Certo

165) Na cromatografia gasosa, a fase estacionária pode ser tanto um líquido como um sólido, e a fase móvel é um gás. Certo

166) A fase sólida da cromatografia de alta eficiência não interage quimicamente com a amostra analisada e suporta uma pressão de até 350 bar. Errado

Polícia Civil Amapá – 2004 – POLITEC/UNIFAP

167) A maioria dos usuários de **ecstasy** toma a droga por via oral. Começa com uma sensação de bem-estar, melhora do humor, aumenta a atividade, reduz a fadiga, logorreia, inquietude e insônia. Certo

168) Fisicamente, no emprego de **ecstasy**, observa-se dilatação pupilar, sudorese, respiração acelerada, pressão arterial aumentada, taquicardia, rubor, secura de boca, naúseas e vômitos. Certo

169) Com a administração de overdoses de **ecstasy**, as manifestações físicas se tornam mais intensas, podendo-se observar hipertermia, hiperreflexia e disritmias cardíacas. Certo

170) No emprego de **ecstasy** há diminuição de peso do usuário, inibindo o apetite e provocando grande desgaste calórico. Certo

171) Há um lento aparecimento de tolerância em usuários de **ecstasy**. Errado

172) O **Chumbo** é um metal pesado encontrado em vários produtos utilizados rotineiramente no mundo moderno. Os principais usos estão relacionados às indústrias extrativa, petrolífera, de baterias, tintas e corantes, cerâmica, cabos, tubulações e munições. Quanto à determinação do índice de exposição humana ao chumbo, avalia-se a quantidade de: Cromo sérico; Chumbo inorgânico e ácido fórmico; Chumbo inorgânico e zincoprotoporfirina; Cromo sérico e zincoprotoporfirina ou Manganês e quelantes.

173) O uso crônico de inalantes leva a distúrbios neurológicos permanentes, tais como as neuropatias periféricas atribuídas à inalação de **n-hexano**. Certo

174) No caso do uso da cola de sapateiro, inalam-se como principais substâncias o **tolueno, n-hexano e cloreto de etila**. Errado

175) Os **inalantes**, de um modo geral, induzem forte síndrome de abstinência. Errado

176) O **tolueno** provoca forte dermatose e sinais cutâneos nos casos agudos de toxicidade. Errado

177) Não se recomenda o uso de atropina no tratamento de intoxicações envolvendo **carbamatos**. Errado

178) Em qualquer caso de **envenenamento**, deve-se administrar leite à

vítima. Errado

179) Pode ser administrada atropina para o tratamento de envenenamentos, devido à semelhança dos **carbamatos aos organofosforados** em relação ao seu mecanismo de ação tóxica. Certo

180) Certos venenos em doses reduzidas são inócuos, como no caso do **arsênico**, **estricnina** e morfina. À medida que a dose cresce passam por uma fase de ação terapêutica. Certo

181) O material de escolha para pesquisa de **venenos** é a urina, pois a principal via de eliminação dos venenos é o rim. Certo

182) O **bário**, muito tóxico sob a forma de cloreto que é solúvel, mostra-se inócuo sob a forma de sulfato que é insolúvel. Errado

183) Em geral, o homem é mais sensível aos **tóxicos** que a mulher. Certo

184) Exames de cadáver podem revelar lesões provocadas por **venenos**, que não são detectados no exames toxicológicos, pois foram eliminados ainda em vida. Certo

Polícia Civil Goiás – 2010 – UNIVERSA

185) A toxicodinâmica analisa o movimento da substância tóxica ao longo do tempo pelo corpo, enquanto a toxicocinética avalia a concentração da substância tóxica com seu efeito. Errado

186) A absorção de certa substância ocorre por três mecanismos principais: o metabolismo hepático, a filtração glomerular e a secreção tubular renal. Errado

187) Métodos espectroscópicos são os mais divulgados em toxicologia analítica. Esses métodos utilizam anticorpos para identificação e quantificação de substâncias tóxicas, por meio da análise de antígenos em amostras biológicas. Errado

188) São exemplos de gases tóxicos o trióxido de arsênio, o sulfeto de bismuto e o ácido pícrico. Errado

189) Uma das finalidades da toxicologia analítica é identificar e dosar uma substância suspeita de ter causado o envenenamento de uma pessoa. Certo

Polícia Civil Minas Gerais – 2003 – ACADEPOL

190) Uma discussão quanto à manutenção da Dipirona na relação nacional de medicamentos (RENAME) suscitou várias declarações noticiadas na imprensa nacional. Leia a declaração que se segue:

"Wong cita ainda um estudo coordenado pela Organização Mundial da Saúde sobre a suposta associação entre uso de dipirona e incidência de anemia aplástica (doença em que a medula óssea fica incapaz de produzir glóbulos vermelhos, brancos e plaqueta). O estudo, feito com mais de 23 milhões de pessoas na Europa e na Ásia, mostrou que a incidência da doença não é maior entre os usuários de dipirona em relação ao restante da população".

De acordo com a declaração acima, é correto inferir que, já que a incidência de anemia aplástica não é maior nos usuários de Dipirona que no restante da população que: a) este fármaco não possui **toxicidade**; b) este fármaco possui **toxicidade** no que se refere a esta patologia; c) este fármaco não possui **risco tóxico** no que se refere a esta patologia; d) este fármaco possui **risco tóxico** no que se refere a esta patologia; e) a manutenção deste fármaco na RENAME é desaconselhável.

191) O **êxtase**, muito usado em raves (festas de música eletrônica), começou a ser usado na Europa e nos Estados Unidos na década de 80 e chegou no Brasil dez anos depois. Patenteado em 1914 por um laboratório norte-americano para ser usado como moderador de apetite, ele nunca foi comercializado nem usado clinicamente por causa de seus efeitos adversos. As áreas da toxicologia

envolvidas neste processo são: toxicologia social e toxicologia de medicamentos, sendo que esta última sob o foco experimental; toxicologia ocupacional e toxicologia de medicamentos, sendo que esta última sob o foco experimental; toxicologia social e toxicologia de alimentos, sendo que esta última sob o foco analítico; toxicologia social e toxicologia de medicamentos, sendo que esta última sob o foco clínico ou toxicologia ambiental e toxicologia de medicamentos, sendo que esta última sob o foco analítico.

192) Quanto às **fases da intoxicação**, podemos dizer que: são três, sendo elas pela ordem de ocorrência: 1) fase clínica 2) fase toxicocinética 3) fase toxicodinâmica; são três, sendo elas pela ordem de ocorrência: 1) fase de exposição 2) fase clínica 3) fase toxicodinâmica; são quatro, sendo elas pela ordem de ocorrência: 1) fase de exposição 2) fase toxicocinética 3) fase toxicodinâmica 4) fase toxicológica; são quatro, sendo elas pela ordem de ocorrência: 1) fase de iniciação 2) fase desenvolvimento 3) fase instalação 4) fase clínica ou são quatro, sendo elas pela ordem de ocorrência: 1) fase de exposição 2) fase toxicocinética 3) fase toxicodinâmica 4) fase clínica.

193) Em uma intoxicação mista por **inseticidas carbamatos e organofosforados**, podemos esperar: aumento do efeito final , devido à ligação no mesmo sítio de ação; diminuição do efeito final, devido à ligação em sítios distintos e de ação oposta; inalteração dos efeitos individuais, devido à ligação em sítios de ação distintos; aumento do efeito final, devido à ação tóxica em sítios distintos da transmissão nervosa ou diminuição do efeito final, devido à competição pelo mesmo sítio de ligação.

194) Quimicamente a **cocaína** é uma amina terciária, éster do ácido benzoico e ecgonina, um alcaloide da planta *Erythroxylon coca*. Uma das mais comuns formas para uso ilícito é o pó (cloridrato de cocaína), porém esta forma é termossensível. Já o Crack é termoestável e, portanto, fumável. Relacionando o Cloridrato de cocaína e o Crack, podemos dizer que: o primeiro é uma base

livre enquanto o segundo é um sal; o primeiro é natural enquanto o segundo é semissintético; o segundo é natural enquanto o primeiro é semissintético; o primeiro é obtido a partir do segundo por alcalinização da solução aquosa e extração com éter ou o segundo é obtido a partir do primeiro por alcalinização da solução aquosa e extração com éter.

195) O Monóxido de Carbono liga-se com maior afinidade à hemoglobina que o O2. Certo

196) O Monóxido de Carbono possui afinidade pela hemoglobina fetal menor que pela hemoglobina do adulto. Errado

197) O Monóxido de Carbono liga-se à mioglobina. Certo

198) O Monóxido de Carbono liga-se ao sistema citocromo P450. Certo

199) O Monóxido de Carbono desloca para esquerda e modifica a forma da curva de saturação da oxiemoglobina. Certo

Polícia Civil Minas Gerais – 2003 – ACADEPOL

200) O LSD é uma droga alucinógena. Certo

201) O tetraidrocannabinol (THC) é o princípio ativo responsável pelos efeitos da cocaína no sistema nervoso central. Errado

202) A dose tóxica de **cocaína** varia de acordo com a tolerância de cada indivíduo, a via de administração e a associação com outras drogas. Errado (confirmar tolerância)

203) As crianças menores de um ano são mais predispostas a intoxicação pelo **monóxido de carbono**. Certo

Polícia Civil Pernambuco – 2006 – IPAD

204) O **LSD** é uma droga psicotomimética muito potente capaz de produzir efeitos no homem em doses inferiores a 1 µg/Kg. Certo

205) O **LSD, a psilocibina e a mescalina** têm ação relacionada com os receptores da 5-HT e catecolaminas. Certo

206) As **drogas psicotomiméticas** são usadas na clínica no tratamento da esquizofrenia. Errado

207) As **drogas psicotomiméticas** não causam dependência física e tendem a produzir mais aversão do que reforço em modelos animais. Certo

208) A **fenciclidina** produz analgesia e pode causar comportamento motor estereotipado, como a anfetamina. Certo

209) A **nicotina** atua sobre os receptores nicotínicos da acetilcolina, causando excitação neuronal. Certo

210) A **mecamilamina** é um antagonista do receptor nicotínico. Certo

211) A **nicotina** produz, ao nível comportamental, uma mistura de efeitos inibitórios e excitatórios. Certo

212) A **nicotina** não produz tolerância, mas produz dependência física e dependência psicológica. Errado

213) Os efeitos periféricos da **nicotina** são devidos, principalmente, à estimulação ganglionar. Certo

214) As toxicidades provocadas por **xenobióticos** podem ser classificadas em agudas e crônicas, conforme o número e a persistência de contato do sistema biológico com o agente. Certo

215) Experimentalmente, a **avaliação da toxicidade** aguda de xenobióticos é feita utilizando pelo menos cinco espécies animais, sendo uma não roedora. Errado

216) Os parâmetros mais utilizados para expressar o **grau de toxicidade** aguda de substâncias químicas são a DL50 (dose letal 50%) e a DL10 (dose letal 10%). Certo

217) Os **valores das doses letais (DL)** são calculados estatisticamente a partir de dados obtidos experimentalmente, correlacionando as doses das substâncias com as mortalidades dos animais. Certo

218) A **monitoração ambiental** deve ser realizada sistematicamente, ao longo do tempo. Certo

219) A **monitoração do ambiente** de trabalho baseada em amostragem no tempo e no espaço é uma medida absoluta. Errado

220) A forma de manuseio do **xenobiótico** e as condições de trabalho e ambientais são determinantes da exposição ocupacional. Certo

221) As **avaliações ambientais** devem gerar uma série histórica de dados de exposição ocupacional, comparáveis ao longo do tempo. Certo

222) O **Nível de Ação** é, por convenção, 50% do Limite de Exposição Ocupacional. Certo

223) A substância indicadora de exposição do **tolueno** no ar do ambiente de trabalho é o: ácido hipúrico; tricloroetileno; tricloroetanol; fenol ou acetaldeído.

224) A **CLAE** requer que a amostra seja solúvel na fase móvel, enquanto que CG requer amostra ou derivado volátil, termicamente estável na temperatura de operação do sistema cromatográfico. Certo

225) Na **CG** é possível analisar gases, líquidos e sólidos, enquanto que na CLAE é possível analisar líquidos e sólidos, iônicos ou covalentes. Certo

226) A capacidade preparativa da **CG** é pobre, necessitando de múltiplas injeções, enquanto que a capacidade preparativa da CLAE é boa, com facilidade de coleta e capacidade de mecanização. Certo

227) As capacidades analíticas da **CLAE** e da CG são excelentes, podendo separar amostras com mais de 100 componentes. Certo

228) As quantidades mínimas detectáveis na **CLAE** são de 10 (a -10) g a 10 (a -20) g, enquanto que na CG são de 10 (a -10) g a 10 (a -13) g. Errado

229) Em relação às propriedades dos **gases**, aqueles que apresentam-se incolores e inodoros: SO_2, N_2 e CH_4 / H_2S, Ne, CO_2 / He, H_2 e CH_4 / NH_3, Cl_2 e CO_2 / He, H_2 e NO_2.

230) A **Cromatografia em Camada Delgada** (CCD) consiste na separação dos componentes de uma mistura através da migração diferencial sobre uma camada delgada de adsorvente retido sobre uma superfície plana. Neste contexto, o adsorvente seguramente mais utilizado em CCD nos laboratórios é Celulose; Sílica; Alumina; Poliamida ou Silicato de cálcio.

231) Na seleção do solvente ou mistura de solventes a serem utilizados como fase móvel na **CCD,** toma-se por base a série eluotrópica dos solventes. Certo

232) As amostras são aplicadas nas cromatoplacas na forma de soluções, em solventes não voláteis. Errado

233) Em **placas preparativas**, uma solução da amostra é aplicada na forma de faixa ou linha horizontal, cerca de 2 cm acima da borda inferior da placa. Certo

234) A revelação dos **cromatogramas** consiste em tornar visíveis as substâncias incolores presentes na amostra. Certo

235) A **visualização das substâncias** pode ser feita por métodos físicos, químicos ou biológicos. Certo

236) A espectroscopia no **infravermelho** é uma técnica instrumental que evidencia a presença de grupos funcionais. No espectro de infravermelho, a faixa de frequência de vibração de estiramento característica da carbonila (C=O) é: 3590 – 3650; 2853 – 2962; 1630 – 1780; 730 – 770 ou 680 – 725.

237) No espectro **RMN** do 1,1,2-tricloroetano, o sinal dos dois átomos de hidrogênio equivalentes do grupo $–CH_2Cl$ é dividido em dois picos. Certo

238) (RMN) O dubleto presente no espectro do 1,1,2-tricloroetano é resultado da influência magnética dos hidrogênios do grupo –CHCl2. Certo

239) (RMN) No 1,1,2-tricloroetano, o sinal do hidrogênio do grupo – CHCl2 é dividido em três picos. Certo

240) (RMN) O tripleto presente no espectro do 1,1,2-tricloroetano é resultado da influência magnética dos dois hidrogênios equivalentes do grupo –CH2Cl. Certo

Polícia Civil Paraná – 2007 – UFPR

241) As técnicas de cromatografia em **HPLC** separam apenas peptídeos. Errado

242) Na **HPLC**, um solvente líquido, com uma mistura de moléculas a serem identificadas, é passado por uma coluna contendo resina ligada a compostos de alta afinidade. Errado

243) Na **HPLC**, as esferas de resina podem ser recobertas por grupos carregados para separar compostos por troca iônica. Certo

244) Em **HPLC**, são usados tubos de plástico ou vidro para realizar o empacotamento da resina. Errado

245) As separações de **HPLC** têm resolução alta e reprodutibilidade baixa. Errado

246) (UV) A eficiência de absorção de energia da luz para cada cromóforo está relacionada com seu peso molecular. Errado

247) Ligações peptídicas absorvem no **UV** de 300 a 400 nm. Errado

248) Os métodos de espectroscopia em **UV** podem ser empregados na avaliação da estrutura de proteínas. Certo

249) (UV) A absorção molar de um substrato cromóforo raramente se altera na ligação com a proteína. Errado

250) (UV) O sistema éxciton está relacionado com a estabilidade de elétrons. Errado

251) A determinação da conformação em solução de proteínas pequenas de aproximadamente 150 aminoácidos é possível através de: espectroscopia de absorbância UV; eletroforese em gel de poliacrilamida; espectroscopia de massa; **ressonância magnética bidimensional** ou cromatografia por exclusão molecular.

Uma amostra padrão está sendo utilizada para testar os equipamentos e métodos de análise de um laboratório que pretende ser credenciado como Laboratório de Referência. A amostra em solução aquosa tem a seguinte composição:

Cu^{2+} 20 ppb

Ácido benzoico 0,1 ppm

Fe^{2+} 120 ppm

Ácido ascórbico 20 mg/100 mL solução

Proteína 7% p/v

Com base nessas informações, assinale a alternativa correta.

252) A técnica de **absorção atômica** é adequada para efetuar a determinação quantitativa de todas as espécies químicas presentes na solução. Errado

253) Para a análise do ácido ascórbico em amostras líquidas, pode-se utilizar a **cromatografia em camada delgada**, pelo seu baixo custo e rapidez na obtenção dos resultados. Errado

254) Antes da **determinação do cobre** e do ferro, é conveniente submeter a amostra ao processo de digestão, para eliminação dos compostos orgânicos que poderiam formar complexos com os íons metálicos, interferindo no resultado da análise. Certo

255) A determinação da proteína após a digestão ácida catalisada pelo sulfato de cobre é realizada por **espectrofotometria de fluorescência**. Errado

256) A técnica de **cromatografia líquida de alta eficiência** (CLAE), por ser capaz de detectar e separar quantidades pequenas de muitas substâncias, permite a quantificação simultânea dos diferentes componentes da formulação. Errado

257) DL50, dose que mata 50% dos animais de experimentação, é obtida a partir de **ensaios de toxicidade** oral ou dérmica aguda. Certo

258) CL50, concentração de substância que pode ser ingerida em até 50% da dieta, é decorrente de **ensaios de toxicidade** aguda. Errado

259) IDA, concentração de substância que pode ser ingerida diariamente, por toda a vida, sem que se observem efeitos nocivos, é obtida a partir do **NOEL** dividido por fatores de incerteza. Certo

260) NOEL, concentração máxima de resíduo, é decorrente de ensaios toxicológicos. Errado

261) A **síndrome renal tóxica** com presença de glicosúria e proteinúria e com correlação positiva entre a idade dos indivíduos e a prevalência dos sinais clínicos é observada após a ingestão de alimentos contaminados com: chumbo; arsênico; mercúrio; carbonatos ou **cádmio**.

262) O ar nunca é encontrado em estado puro na natureza. **Gases** como SO2, H2S e CO são continuamente liberados, como consequência de fenômenos naturais e artificiais. Com relação à classificação dos poluentes do ar, numere a coluna da direita de acordo com a coluna da esquerda.

(1) Contaminante primário.	(2) Produzido pela interação de um ou mais poluentes com os constituintes normais da atmosfera.
(2) Poluente secundário.	(3) Lançado em maior quantidade no ar.

(3) Monóxido de carbono.	(1) Emitido diretamente na natureza por fonte identificada.
(4) Óxido de enxofre.	(5) Poluente secundário.
(5) Ozônio.	(4) Poluente mais nocivo.

263) A atmosfera impede a passagem das radiações solares sobre a Terra. Errado

264) A atmosfera permite a saída da radiação refletida da Terra. Errado

265) A saída da radiação refletida conserva a energia solar recebida. Errado

266) O aumento da liberação de CO2 e seu acúmulo na atmosfera levam a um aumento da temperatura da superfície terrestre. Certo

267) O efeito *greenhouse* está relacionado com a fotossíntese. Errado

Com relação a drogas narcóticas e estimulantes, assinale a alternativa correta.

268) O bloqueio químico da ação da droga está disponível apenas para drogas estimulantes. Errado

269) Somente as drogas estimulantes produzem euforia. Errado

270) Somente as drogas narcóticas produzem euforia. Errado

271) A toxicidade produzida por drogas narcóticas se caracteriza por distorções de percepção, pouca concentração, desorientação e alucinações. Errado

272) A toxicidade por drogas narcóticas pode ser tratada por quimioterapia de substituição com metadona. Certo

Polícia Civil Roraima – 2003 – CESPE/UnB

273) Admita que o advogado de um réu acusado de ter consumido metanfetamina tenha proferido em sua defesa a seguinte frase. “Não existe

substância tóxica, mas sim doses tóxicas.” Do ponto de vista estritamente químico, a frase do advogado pode ser considerada correta, pois existe uma concentração abaixo da qual a metanfetamina não causa nenhum efeito nocivo ao organismo, assim como existe uma concentração acima da qual até cloreto de sódio pode levar um indivíduo à morte. Certo

274) O paration, organofosforado utilizado como inseticida, pode provocar intoxicação em seres humanos por ser um agonista dos receptores de acetilcolina. Errado

Polícia Civil Tocantins – 2008 – CESPE/UnB

275) O álcool etílico, em relação ao sistema nervoso central, possui ação inicialmente excitante, em pequenas quantidades, e depressora, com o aumento da concentração no corpo, ao passo que o **MDMA** (*ecstasy*) é um excitante, não tendo ação depressora dose-dependente. Já o **LSD** é psicodisléptico, porque pode causar alucinação. Errado

276) Substâncias químicas entorpecentes, como cocaína e maconha, podem ser encontradas em diferentes apresentações. A cocaína pode ser identificada em pó branco ou em cânhamo oleoso concentrado, denominado haxixe, e a maconha pode ser vista como folhas secas picadas na cor marrom-esverdeada escura e na forma de pasta para fumo, chamada merla. Errado

Questões Gerais

277) A obtenção de informações de parentes, vizinhos ou amigos de uma vítima de intoxicação faz parte da **investigação toxicológica**. A finalidade desse procedimento é: estabelecer se a dose utilizada do xenobiótico era tóxica ou não; determinar de forma inequívoca a identidade do agente tóxico; dispensar o exame toxicológico; direcionar a análise, para a escolha da metodologia mais específica ao agente suspeito, sem dispensar a fase de

triagem; direcionar a análise, para a escolha da metodologia mais específica ao agente suspeito, dispensada a fase de triagem.

278) Um indivíduo que trabalha em uma indústria química e utiliza o p-diclorobenzeno manifestou sintomas de intoxicação pelo produto. Quanto à **etiologia da intoxicação NÃO** podemos dizer que se trata de intoxicação: profissional, já que o trabalhador está exposto ao produto durante a jornada de trabalho; acidental, por uma eventual exposição excessiva; social, já que o p-diclorobenzeno provoca dependência química; intencional, por autoadministração do produto (suicídio); intencional, provocada por um colega de trabalho (homicídio).

279) Entende-se como **intoxicação aguda**, a que se desenvolve: após exposição a agentes tóxicos em níveis classificados como limites de tolerância biológica; imediatamente após a exposição, geralmente de curta duração, a um agente tóxico; lentamente devido a uma exposição a longo prazo; apresentando efeitos tóxicos máximos; após, pelo menos, 24 horas de exposição.

280) Deu entrada na emergência hospitalar um homem branco, 45 anos, com sinais de intoxicação por **inibidores da enzima acetilcolinesterase**. Foram realizadas as intervenções comuns, tais como lavagem gástrica, reposição eletrolítica, aplicação de atropina e tratamento de suporte. O indivíduo evolui a óbito após 3 dias de internação. Foi colhido estômago e conteúdo para exame toxicológico, cujo resultado foi negativo. Com relação ao laudo pericial toxicológico, este: deverá descartar a possibilidade de intoxicação por inseticidas; deverá ressaltar os eventos hospitalares ocorridos antes da colheita do material para exame; deverá ressaltar a aplicação do antídoto para justificar o resultado negativo do exame; não deverá, por motivos de segurança, mencionar a técnica utilizada na realização do exame; poderá ser concluído somente com base nas informações hospitalares.

281) Foi solicitada a um laboratório de toxicologia, a confecção de um manual

de **colheita de material biológico** para o setor de necrotério. O material colhido deverá ser principalmente: o sangue, urina, estômago e seu conteúdo, fígado e rins; o sangue, o estômago e seu conteúdo, o fígado e os rins. A urina não é amostra de interesse forense na análise *post mortem*; apenas o sangue e o conteúdo de estômago. As vísceras estão sujeitas a putrefação, o que inviabiliza a análise toxicológica; cabelo, ossos e unhas, por não serem perecíveis, dando tempo hábil para a realização de exaustiva pesquisa toxicológica; somente o intestino delgado e grosso, por ser a principal via de absorção de agentes tóxicos.

282) A **perícia toxicológica** é realizada em cadáver (necropsia) e em indivíduos vivos. No caso do exame toxicológico em vivo, as amostras biológicas de escolha para avaliação laboratorial de embriaguez são: apenas sangue; as amostras mais adequadas são o sangue e o suor; saliva, suor, as lágrimas e o leite; cabelo, unhas, saliva e suor; ar exalado, urina ou sangue.

283) Com o objetivo de realizar o **exame de alcoolemia** post mortem, o técnico, ao preparar frascos destinados à coleta de sangue para análise toxicológica forense, terá que optar pela seguinte conduta: lavar os frascos previamente com solução de ácido nítrico a 10%; colocar heparina como conservante; colocar Edta como conservante; usar dicumarol como anticoagulante; adicionar fluoreto de sódio.

284) O perito legista ao realizar a necropsia de uma determinada vítima, decidiu colher material para **exame toxicológico**. Indique a maneira pela qual o material deverá ser enviado: separado, em frascos próprios; um frasco para cada órgão; o frasco deverá estar lacrado, identificado e com a assinatura do perito responsável pela necropsia / separado, em frascos próprios; caso o perito responsável pela necropsia seja conhecido dos peritos do laboratório, não será necessário assinar o rótulo dos frascos / o mesmo frasco poderá ser utilizado para o estômago e o fígado; o frasco deverá estar lacrado,

identificado e com a assinatura do perito responsável pela necropsia / separado, em frascos próprios; todo material enviado deverá conter formol como conservante / separado, em frascos próprios; cada frasco poderá conter vários órgãos; os frascos deverão ser de cor âmbar.

285) Em um levantamento, realizado junto ao setor de necrotério de vários postos do IML, foi constatado que havia condutas diferentes quanto a conservação do estômago e seu conteúdo para **exame toxicológico**. Entre as condutas observadas, a correta seria: em geladeira, entre 0 a 5 ºC, em solução de formol a 20% / em geladeira, entre 0 a 5 ºC, sem conservante / em geladeira, entre 0 a 5 ºC, em solução de formol a 50% / em temperatura ambiente, em solução de formol a 50% / em temperatura ambiente, sem solução de formol.

286) Os toxicólogos deverão orientar os peritos que realizarão uma necropsia, quanto a quantidade de amostra que deverá ser colhida para o exame toxicológico. Indique a alternativa apresentada abaixo que **NÃO** deve ser considerada importante: O tipo de amostra utilizada /o método de detecção disponível / a quantidade colhida de cada amostra deverá ser diretamente proporcional a concentração de contaminantes endógenos presentes no material /as quantidades colhidas das amostras deverão ser suficientes para permitir análises em replicatas e para caso em que haja necessidade de novo exame / o método de extração e separação utilizados.

287) Estão indicados abaixo os níveis sanguíneos de **chumbo** em que não mais que 5% da população apresentará a intensidade do efeito indicado (ALA = ácido gama-aminolevulínico; ALAD = ácido gama-aminolevulínico dehidratase; FEP = protoporfirina eritrocitária livre).

Efeito Bioquímico	Intensidade do efeito	População	Nível sanguíneo Pb µg/L

Inibição da ALAD nas hemácias	inibição > 70%	adultos	300
		crianças	250-300
ALA na urina	> 10 mg/L	adultos, crianças	500
FEP	elevação perceptível	homens	300
		mulheres	250
		crianças	200

Assinale a opção que indica os efeitos, para os quais existe uma diferença na susceptibilidade ao chumbo, entre os grupos explicitados na tabela acima: Para a FEP nas hemácias e, provavelmente, também, para a ALAD / não há diferença entre os grupos considerando-se o volume de distribuição (Vd) diferente do metal relativamente aos grupos estudados de homens, mulheres e crianças /existe diferença de susceptibilidade aos efeitos do chumbo para todos os grupos, independentemente do efeito, já que é determinado pelo polimorfismo genético relativo ao metabolismo do heme / as crianças são relativamente menos susceptíveis com relação à concentração de ALA na urina / não há diferença entre homens e mulheres a partir do nível de 70% de inibição da ALAD nas hemácias.

288) O **cianeto** é causa de coma e convulsões levando rapidamente a óbito ou a parkinsonismo e distonias como manifestação tardia de seus efeitos que se caracterizam por degeneração neuronal do cerebelo e *globus pallidus* e desmielinização focal. Certo

289) O **chumbo** é causa de encefalopatia, deficiências no aprendizado (crianças) e neuropatia, decorrentes de edema cerebral (agudo) e degeneração axonal periférica. Certo

290) O **arsênico** provoca distúrbios emocionais e parkinsonismo por degeneração do *striatum* e *globus pallidus*. Errado

291) O **arsênico** provoca encefalopatia (intoxicação aguda) e neuropatia periférica (intoxicação crônica) por edema cerebral e hemorragia (intoxicação aguda) e degeneração axonal (sistema nervoso periférico). Certo

292) O **tetracloreto de carbono** não sofre alteração em sua estrutura molecular para produzir radicais livres uma vez que exerce seus efeitos diretamente sobre enzimas envolvidas na respiração celular. Errado

293) A toxicidade pulmonar de partículas minerais inaladas, tais como **asbesto e sílica** se deve, pelo menos em parte, pela formação do radical hidroxila (HO), reação catalisada pelo ferro (Fe II) sobre as partículas de superfície. Certo

294) A reação de **Fenton** que é catalisada por metais (Fe, Cu, Cr, Ni, Mn) é o mais importante mecanismo para a formação do peróxido de hidrogênio (HOOH) e seu precursor, o radical aniônico superóxido (O_2). Certo

295) Seis trabalhadores de uma indústria petrolífera apresentaram sintomas de intoxicação que incluíam irritação ocular, náusea, tontura, tosse e dificuldade respiratória. Verificou-se no local um odor desagradável de ovos podres, indicando uma provável intoxicação por: arsina; gás sulfuroso; gás carbônico; **gás sulfídrico** ou monóxido de carbono.

296) O **benzeno** é um solvente volátil, de odor aromático, com ampla utilização industrial e matéria-prima para a síntese de várias substâncias. Todavia, os sintomas que não correspondem à intoxicação por benzeno são: alguns metabólitos resultantes da biotransformação do benzeno são tóxicos; a exposição crônica ao benzeno pode produzir degeneração da medula óssea que pode traduzir-se em anemia aplástica e leucemia aguda; todos os metabólitos resultantes da biotransformação do benzeno são inativos; fenol e o

ácido trans, trans-mucônico são metabólitos do benzeno; o benzeno é lipossolúvel e rapidamente absorvido pela via pulmonar.

297) O **"ecstasy"** (metilenodioximetanfetamina-MDMA) é conhecido pelo uso recreacional por aumentar a sensação de prazer, aumentar a performance sexual e mental. Certo

298) Alucinações táteis, visuais, bem como reações psicóticas são observadas raramente com o uso de **ecstasy**. Errado

299) Existem **testes para detecção** qualitativa de anfetamina na urina, mas são de pouco valor na avaliação da intoxicação aguda. Para a avaliação de anfetaminas no sangue, resultados falso-positivos e falso-negativos são comuns. Certo

300) Os benzodiazepínicos podem ser usados para o tratamento da agitação provocada por drogas como o **ecstasy**. Certo

301) A hipertensão arterial decorrente da intoxicação por **ecstasy** pode ser revertida com fentolamina ou vasodilatadores como a nifedipina. Certo

302) Não são efeitos relacionados ao uso da **maconha** (tetrahidrocanabinol): euforia e sensação de bem-estar / doses elevadas podem produzir desorientação alucinações e psicose tóxica / analgesia, sedação e desenvolvimento de tolerância a alguns de seus efeitos / é excretada pelo leite materno / aumento da memória.

303) Os sinais e sintomas da intoxicação por **organofosforados** podem ser descritos como conjugado de efeitos decorrentes da estimulação de receptores nicotínicos, ou seja, taquicardia, hipertensão arterial, miofasciculações, midríase, contrações musculares tônicas e paralisia respiratória, bem como muscarínicos (bradicardia, broncoespasmo, broncorreia, sudorese, salivação, lacrimejamento, incontinência urinária e miose). Certo

304) Os **organofosforados** são absorvidos pela pele e mucosa mas os sinais e

sintomas da intoxicação são menos importantes se a exposição for por via inalatória. Errado

305) O quadro de intoxicação por **organofosforados** se instala alguns minutos após a exposição até o máximo de uma hora após a mesma. Errado

306) Embora os **organofosforados** sejam substâncias que não têm boa penetração no sistema nervoso, pode ocorrer neuropatia periférica tardia. Errado

307) Há uma boa correlação entre os níveis de **colinesterase** e o quadro clínico, qualquer que seja a gravidade do mesmo. Errado

308) **Xenobióticos** que interagem covalentemente com macromoléculas (proteínas e ácidos nucleicos) podem desencadear processos tóxicos como carcinogenicidade e mutagenicidade. Certo

309) Nem todos os **tóxicos** agem de maneira seletiva. Certo

310) Todos os **tóxicos** agem de maneira seletiva. Errado

311) De um modo geral, a intensidade do **efeito tóxico** depende da concentração do agente tóxico no sítio de ação. Certo

312) Os mecanismos de ação variam de acordo com as propriedades físico-químicas de cada substância. Certo

313) Os **carbamatos** não penetram no sistema nervoso central, sendo que os sinais e sintomas sistêmicos da intoxicação não diferem daqueles produzidos pelos organofosforados. Certo

314) Alimentos contaminados por **carbamatos** são fontes importantes de intoxicação. Certo

315) O “chumbinho terrível” fonte de **carbamato** ilegalmente utilizado como raticida, é uma das principais causas de intoxicação urbana em nosso meio com este tipo de substância. Certo

316) Da mesma forma que os pesticidas **organofosforados**, são inibidores irreversíveis da enzima acetilcolinesterase. Errado

317) As doses de atropina utilizadas para o tratamento deste tipo de intoxicação não devem diferir daquelas utilizadas no tratamento da intoxicação com **organofosforados**, e dependem essencialmente da gravidade da mesma. Certo

318) As duas enzimas colinesterásicas regeneram-se igualmente na mesma velocidade quando os pacientes não são tratados. Errado

319) Os níveis da colinesterase plamática não são afetados por outros fatores incluindo interações com medicamentos. Errado

320) A avaliação da colinesterase eritrocitária reflete com mais precisão o grau de inibição sináptica da colinesterase. Certo

321) Os níveis de colinesterase eritrocitária refletem a gravidade do quadro neurológico da intoxicação por carbamatos. Errado

322) Com relação à intoxicação por **chumbo**, é **INCORRETO** afirmar que: pode ser causa de febre dos fumos metálicos / não foram detectados efeitos teratogênicos em seres humanos, embora tenha sido demonstrado em animais de laboratório / a exposição aumenta o risco de hipertensão, anemia, lesão renal e do sistema nervoso / tende a se depositar no organismo podendo levar anos para ser eliminado / os testes laboratoriais de exposição devem ser realizados imediatamente antes e a cada seis meses após a mesma.

323) Um dos sinais mais precoces da intoxicação pelo **mercúrio** é (são): as linhas de "Mees" ou linhas esbranquiçadas horizontais que aparecem nas unhas / a opacificação dos olhos por depósito de mercúrio no cristalino / a presença do metal em lavado brônquico / os tremores finos nas mãos, língua e globo ocular ou as deficiências auditivas, do olfato e paladar.

324) As três principais classes de **pesticidas** são organoclorados (DDT e seus

análogos), os inibidores da acetilcolinesterase (organofosforados e carbamatos) e os piretroides. Indique quais substâncias abaixo apresentam menor grau de toxidez para o organismo humano: propoxur e aldrin / DDT e aldrin / paration e malation /aletrina e piretrina ou bromofós e DDT.

325) O **chumbo** é amplamente distribuído na natureza e responsável por vários casos de intoxicação devido a contaminação ambiental, da água e alimentos. Com relação à intoxicação por chumbo é correto afirmar que: O sistema nervoso e hematopoiético são particularmente afetados pelo chumbo / o chumbo não atravessa a barreira placentária, portanto não causa dano ao feto / saturnismo ou plumbismo é a terminologia usada para a intoxicação aguda por chumbo / o chumbo tende a acumular-se principalmente no cabelo e tecidos hepáticos / chumbo tetraetila e tetrametila praticamente não são absorvidos por via cutânea.

326) O ânion **cianeto** tem a capacidade de se ligar a várias enzimas contendo metais em suas estruturas, especialmente o ferro. A toxidez do cianeto se deve, principalmente, à afinidade pela citocromo oxidase, provocando o seguinte efeito bioquímico: hipóxia citotóxica, de modo irreversível / hipóxia citotóxica, de modo reversível / paralisação do metabolismo aeróbico por ativação da citocromo oxidase / alcalose metabólica pela produção dos ácidos láctico e cianídrico ou inibição da enzima rodanese e consequente hipóxia citotóxica.

327) O uso recreacional de algumas substâncias pode levar à dependência. Um rapaz de 21 anos buscou uma droga que lhe causasse o mínimo de dependência. Indique qual das substâncias abaixo apresenta o menor grau de dependência: anfetamina / **mescalina** / heroína / cocaína ou metanfetamina.

328) A autópsia de um indivíduo exposto ao **metilmercúrio** revelou que a maior parte do mercúrio cerebral encontrava-se na forma de: metilmercúrio / mercúrio metálico / etilmercúrio / dimetilmercúrio ou mercúrio inorgânico.

329) A análise por **cromatografia**, com fase gasosa acoplada à espectrometria de massas da urina de um usuário de cocaína, acusou a presença da substância inalterada, éster metílico da ecgonina, benzoilecgonina e cocaetileno. Indique a afirmativa que explica o resultado encontrado: os metabólitos encontrados estavam presentes em concentrações equivalentes na amostra / o usuário misturou cocaína com cicloexilpiperidina ("pó-de-anjo") / o usuário ingeriu bebida alcoólica enquanto fazia uso da cocaína / o método empregado não permite a quantificação dessas substâncias / o cocaetileno é um produto de degradação resultante do método utilizado.

330) O "crack" recebe este nome porque durante seu aquecimento é produzido um ruído crepitante. Indique a afirmativa correta sobre o "crack": pode provocar convulsões e "flashbacks" / é primariamente administrado por via intranasal / é um sal resultante da alcalinização do cloridrato de cocaína e apresenta ponto de fusão entre 96 e 98ºC / apresenta grau de biodisponibilidade similar ao do cloridrato de cocaína ou o éster metílico da anidroecgonina é o principal produto da pirólise do "crack" e sua presença na urina é uma indicação da via de administração da cocaína.

331) Ao acusado de um crime imputa-se que ele estivesse sob efeito de anfetamina. Para auxiliar no **diagnóstico**, deve-se realizar pesquisa: dos metabólitos norepinefrina e ácido benzoico na urina, em tempo apropriado / de ácido hipúrico na urina, em tempo apropriado / dos metabólitos norepinefrina e ácido benzoico no plasma em tempo apropriado / de anfetamina inalterada na urina, em tempo apropriado / de fenilcetona e norepinefrina excretadas 72 horas após diurese ácida.

332) Uma criança de 4 anos deu entrada no setor de emergência de um hospital, após contato com substância química desconhecida, evoluindo a óbito. A apreensão do material pela FEEMA revelou tratar-se do sal **cianeto** de potássio. Entre os ensaios preliminares, o indicado para a detecção rápida

de cianeto em conteúdo de estômago, seria o: papel de filtro umedecido com solução de formaldeído / papel de tornassol / papel de Guignard (papel de filtro umedecido com solução de ácido pícrico a 1% e carbonato de sódio a 10%) / papel de acetato de chumbo (papel de filtro umedecido com solução de acetato de chumbo a 10% com 3 gotas de ácido acético) ou papel de amido.

333) Entre os ensaios preliminares, para detecção de níveis tóxicos de **arsênico**, destaca-se o ensaio de Reinsch, cujo princípio do método é: reação do metal suspeito com o cobre formando complexos fluorescentes / precipitação dos metais, filtração e identificação colorimétrica / deposição do metal contido no material suspeito sobre uma lâmina de cobre, de acordo com a diferença do potencial elétrico entre os metais / reação colorimétrica com a benzidina ou espectrometria de emissão após mineralização da amostra.

334) Para separação de metais da matriz que o contém, utilizamos técnicas especiais de isolamento que variam de acordo com as características do **metal**, da matriz e do objetivo analítico. Entre as técnicas abaixo, a que **NÃO** se utiliza no isolamento de metais é: mineralização por via úmida / complexação / mineralização por via seca / cromatografia de íons / percolações sucessivas.

335) Em um caso suspeito de intoxicação por **cocaína**, veiculou-se a possiblidade de utilizar a extração líquido-líquido para isolar o fármaco do sangue. Por ser a cocaína uma base fraca, a tentativa inicial de isolamento seria a utilização de: pH alcalino e solvente orgânico de média polaridade / pH ácido e solvente inorgânico de média polaridade / pH alcalino e solução tampão borato / pH ácido e solvente apolar / solução de ácido sulfúrico a 10%.

336) Na preparação de vísceras para **extração líquido-líquido ou extração em fase sólida**, podemos incluir a utilização prévia de agentes precipitantes. O fenômeno que observamos após a adição desses agentes pode ser melhor

descrito como: solubilização de lipoproteínas / dissolução de ácidos graxos / saponificação de gorduras / coagulação de proteínas / solubilização de proteínas.

337) A **cromatografia em camada delgada** é a técnica de triagem mais utilizada em todos os laboratórios de toxicologia forense. Esta técnica permite a manipulação de variáveis importantes para detecção de compostos isolados da matriz orgânica. Entre essas variáveis podemos enunciar: eluente, índice de refluxo e revelador / adsorvente, índice de refluxo e agente cromogênico / adsorvente, eluente e agente cromogênico / adsorvente, eluente e gás carreador ou pressão de vapor e temperatura do eluente.

338) A **cromatografia gasosa** é uma técnica de separação que desde os anos 70 vem sendo cada vez mais utilizada na área da toxicologia forense. Entretanto, como toda técnica, ela tem limitações quanto ao seu emprego na fase de triagem. A princípio, para ser passível de análise por cromatografia gasosa, uma substância precisa: se degradar nas temperaturas do injetor / se volatilizar nas temperaturas operacionais / não conter nitrogênio na estrutura química / não interagir com a fase estacionária ou ser volátil e estável à temperatura ambiente.

339) A **cromatografia líquida de alta eficiência** é uma das técnicas empregadas nas análises toxicológicas. Indique a alternativa que **NÃO** se apresenta como vantagem na aquisição desse equipamento: a boa sensibilidade / a versatilidade / a alta resolução / os resultados qualitativos ou o baixo custo de aquisição do equipamento.

340) A análise qualitativa de uma substância por **cromatografia em camada delgada** realiza-se através do seu Rf (razão entre a distância percorrida pela substância e a distância percorrida pela frente da fase móvel). Esse parâmetro está relacionado com outro parâmetro nas cromatografias líquida e gasosa que é: a altura do pico / o tempo de retenção / a razão entre área da substância e

área do padrão interno / a velocidade linear do gás de arraste ou a relação sinal/ruído.

341) A **espectrometria na região do visível** é uma técnica bastante utilizada para análise quantitativa de diversos compostos orgânicos de interesse na área de toxicologia. Indique dentre as alternativas abaixo a que **NÃO** se refere a essa técnica: a espectrometria baseia-se na absorção da radiação pela amostra, absorção esta que é proporcional à concentração / para quantificação escolhemos a faixa linear, segundo a lei de Lambert-Bier / comprimento de onda selecionado entre 200 e 400nm / o comprimento de onda selecionado entre 400 e 750nm ou no espectrofotômetro a leitura pode ser obtida sob a forma de transmitância ou absorbância.

342) O espectrômetro de **absorção atômica** é utilizado para análise de: metais em material biológico / ácidos e bases fortes em material biológico / íons livres (cátions e ânions) em material biológico / cianeto, flúor e seus compostos em material biológico ou monóxido de carbono em material biológico.

343) A espectrometria de **absorção atômica** é uma técnica relativamente específica. Em relação à interferência provocada pela matriz, podemos considerar que: não é significativa devido à especificidade da lâmpada e ao tratamento adequado da amostra / é grande devido ao espectro amplo da lâmpada, apesar do tratamento adequado da amostra / é desprezível porque a extração líquido-líquido remove todos os interferentes / é desprezível, não havendo necessidade de qualquer tipo de tratamento prévio da amostra ou é grande, porque não há tratamento capaz de diminuir interferências inerentes da matriz.

344) Na **cromatografia gasosa de alta resolução** são selecionados detetores de acordo com o analito e sua concentração no material biológico. Entre os detectores, o classificado como detector universal é: de nitrogênio e fósforo /

termoiônico / de captura de elétrons / de ionização de chama ou de Kovatz.

345) O **espectrômetro de massas** é um equipamento que fornece dados para a identificação de compostos. Ele pode ser acoplado a um cromatógrafo de modo a permitir a identificação de vários compostos presentes em uma mesma amostra. O espectro de massas é produzido quando: a molécula do analito é fragmentada por ação de forças magnéticas / a molécula do analito é excitada por um feixe de luz e a luz emitida pela molécula é captada pelo detector / a molécula do analito absorve energia proveniente de radiação eletromagnética sofrendo vários tipos de excitação / dois prótons adjacentes quimicamente diferentes, alinham-se em relação a um campo magnético externo ou a molécula do analito é bombardeada em fase gasosa por um feixe de elétrons.

346) Ao selecionar o monitoramento seletivo de íons na análise por **espectrometria de massas**, devemos utilizar algum critério para garantir que estamos identificando corretamente o composto. O critério considerado de maior segurança é quando a identificação pode ser concluída se o analito possuir: o íon de maior intensidade do composto padrão de comparação / pelo menos 3 íons característicos do composto padrão de comparação / o mesmo tempo de retenção no cromatograma, ainda que os íons sejam diferentes do composto padrão de comparação / pelo menos 2 íons característicos do composto padrão de comparação / pelo menos alguns íons característicos, ainda que o tempo de retenção no cromatograma seja diferente do composto padrão de comparação.

347) Reações colorimétricas são normalmente utilizadas nos testes toxicológicos rápidos, como por exemplo, a detecção de ácido acetilsalicílico em urina por adição de gotas de cloreto férrico a 5%. A principal desvantagem dessas reações seria a falta de: sensibilidade / reprodutibilidade / precisão / linearidade ou especificidade.

348) Os **métodos imunológicos** baseiam-se na reação antígeno-anticorpo. São

considerados técnicas de triagem pela possibilidade de reações cruzadas com componentes da matriz ou outras substâncias presentes na amostra. A maioria das técnicas imunológicas podem ser incluídas nas seguintes categorias: ensaios homogêneos /heterogêneos, simples ou compostos – ensaios simples/compostos , competitivos e não competitivos – ensaios de triagem e ensaios de confirmação – ensaios homogêneos/heterogêneos, isotópicos e não isotópicos – ensaios homogêneos/heterogêneos, paralelos e não paralelos.

349) As técnicas de **imunoensaio** são normalmente utilizadas para análise qualitativa de drogas em fluidos biológicos. Alguns ensaios permitem a avaliação quantitativa, especialmente em soro. Um clássico exemplo é a dosagem sérica de digoxina por imunoensaio. Os níveis séricos são utilizados para determinar se a quantidade de fármaco presente corresponde a um nível tóxico ou terapêutico. Representam limitações de interpretação: a presença de metabólitos farmacologicamente inativos, capazes de produzir reação cruzada, superestimando os resultados / a presença de metabólitos farmacologicamente inativos, incapazes de produzir reação cruzada, subestimando os resultados / a presença de metabólitos de outros fármacos com mesma atividade farmacológica / a presença de metabólitos de outros fármacos com atividade farmacológica diferente ou o relato dos familiares ou do próprio paciente quanto à dose utilizada.

350) Durante a **validação de um método analítico** para análise e quantificação do flunitrazepam, os seguintes parâmetros foram determinados: limite de detecção de 50ng/mL, linearidade de 100 a 1000ng/mL, recuperação de 80%. Uma condição em que o método **NÃO** poderia ser utilizado seria para: avaliação quantitativa de uma amostra contendo cerca de 250ng/mL do flunitrazepam / detectar a presença do flunitrazepam na concentração de 80ng/mL (avaliação qualitativa) / detectar a presença do flunitrazepam na concentração de 40ng/mL. (avaliação qualitativa) / avaliação quantitativa do

flunitrazepam contendo mais de 1000ng/mL, desde que a amostra seja apropriadamente diluída ou detectar e quantificar o flunitrazepam a 120ng/mL, apesar da recuperação de 80%.

351) Na **análise quantitativa de um fármaco em fluido biológico**, é imprescindível a construção de uma curva de calibração. Essa construção é feita com a: razão concentração/sinal no eixo "x" e o sinal absoluto no eixo "y" / razão sinal/ruído no eixo "x" e a concentração no eixo "y" / concentração no eixo "x" e razão sinal/ruído no eixo "y" / concentração no eixo "x" e o sinal do aparelho no eixo "y" ou razão concentração no eixo "x" e a razão concentração/sinal no eixo "y".

352) Deu entrada em um serviço de toxicologia material proveniente de uma vítima de intoxicação por inseticida organofosforado. A extração do conteúdo do estômago com éter de petróleo e subsequente análise por **cromatografia em camada delgada** mostrou uma mancha cor laranja no Rf 50, após revelação com cloreto de paládio. Podemos concluir tratar-se, provavelmente, de: diazinon, pois esse produto vem sendo muito utilizado na dedetização de residências / paration, pois o padrão desse inseticida apresenta mesma cor e Rf do composto suspeito / tamaron, por ser muito tóxico, apesar do Rf ser diferente / malation, produto ao qual a população em geral tem mais acesso ou tamaron, pois a extração desse composto também é feita com éter de petróleo.

353) Na **extração líquido-líquido** de fígado e outros materiais biológicos sólidos inclui-se a etapa da moagem ou pulverização, conforme o caso. O objetivo dessa etapa é: diminuir a possibilidade de formação de emulsão / aumentar a superfície de contato entre o solvente e a matriz biológica / facilitar a manipulação da alíquota para exame / facilitar o armazenamento do material para posterior exame ou facilitar na obtenção do pH apropriado de extração.

354) Para a **separação de substâncias voláteis** de matrizes biológicas

(sangue, urina e vísceras, por exemplo), são usadas técnicas de: destilação ou mineralização por via úmida / difusão ou mineralização por via úmida / mineralização por via úmida e cromatografia com fase gasosa / copelação seguida de destilação fracionada ou destilação ou difusão.

355) Uma das formas de determinação do etanol é: por método **imunoenzimático**, após sua oxidação a acetaldeído com NAD, numa reação catalisada pela álcool desidrogenase / por método imunoenzimático, após sua oxidação a ácido acético com NAD, numa reação catalisada pela álcool oxidase / por método imunoenzimático, após sua oxidação a ácido acético com NAD, numa reação catalisada pela álcool desidrogenase / pelo método de Nicloux, que se baseia na oxidação do etanol a acetaldeído pelo dicromato de potássio em meio básico ou através de seu metabólito, o ácido fórmico, por cromatografia com fase gasosa acoplada à espectrometria de massas.

356) O princípio da determinação **espectrofotométrica** do CO, quando inalado, refere-se a complexação deste com: o Fe^{3+} da hemoglobina, formando a carboxiemoglobina, que consiste na forma a ser determinada pela técnica espectrofotométrica / o Fe^{3+} da hemoglobina, formando a oxiemoglobina, que consiste na forma a ser determinada pela técnica espectrofotométrica / o Fe^{2+} da hemoglobina, formando a metaemoglobina, que consiste na forma a ser determinada pela técnica espectrofotométrica / o Fe^{2+} da hemoglobina, formando a carboxiemoglobina, que consiste na forma a ser determinada pela técnica espectrofotométrica ou o Fe^{2+} da hemoglobina, formando a carboximioglobina, que consiste na forma a ser determinada pela técnica espectrofotométrica.

357) A **determinação do grau de saturação** do monóxido de carbono no sangue é importante na investigação de morte associada com incêndio, indicando se a morte ocorreu antes ou após o início do fogo. Baseado nisso, é correto afirmar que: a cromatografia com fase gasosa permite apenas uma

análise qualitativa no caso acima / a cromatografia com fase gasosa permite a quantificação da carboxiemoglobina formada / o método de difusão seguido por espectrofotometria na região do ultravioleta é específico e preciso para a quantificação de concentrações de carboxiemoglobina abaixo de 0,5% / espera-se que a concentração de hemoglobina saturada seja menor no indivíduo que morreu devido ao incêndio ou espera-se que a concentração de hemoglobina saturada seja maior no indivíduo que morreu antes do início do incêndio.

358) Um técnico de laboratório de uma indústria de petróleo recebe o diagnóstico de leucemia aguda, provavelmente produzida pela exposição crônica ao **benzeno**. Esse diagnóstico pode ser corroborado pela identificação de: ácido trans-mucônico e para-aminofenol na saliva, determinados por cromatografia líquida de alta eficiência / fenol e polifenóis no cabelo, determinados por espectrofotometria de absorção atômica / fenol e polifenóis em concentrações elevadas na urina, determinados por cromatografia com fase gasosa após reação de hidrólise / benzeno, fenol e polifenóis na urina, determinados por cromatografia com fase gasosa após reação de acetilação ou enol e para-aminofenol livres na urina.